

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Fisiología Humana



TESIS DOCTORAL

Ejercicio físico y función reproductora en mujeres deportistas de
alto nivel

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Joaquín Figueroa Alchapar

Director

Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández

Madrid, 2017

© Joaquín Figueroa Alchapar, 2016

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Fisiología Humana



Tesis Doctoral

Ejercicio Físico y Función Reproductora en Mujeres Deportistas de Alto Nivel

Memoria de investigación presentada por
Joaquín Figueroa Alchapar
para la obtención del Grado de Doctor

Bajo la dirección de
Jesús A. Fernández – Tresguerres Hernández

Madrid, 2015

Dedicatoria

A mi mujer, Verónica, y a mis hijos, Joaquin y Diego,
a quienes tantas horas he privado de mi atención,
sin cuyo apoyo nunca hubiera podido
terminar este trabajo.

A la memoria de mi padre, a quien tan feliz hubiera
hecho ver culminado este logro.

Agradecimientos

A todas las deportistas que han participado voluntariamente en el estudio, porque sin su colaboración no hubiera sido posible.

Al Consejo Superior de Deportes (CSD), por la concesión de las becas de investigación sin las cuales este trabajo no hubiera visto la luz.

Al Profesor Jesús A.F. Tresguerres, por su paciencia, apoyo y confianza, demostrados a lo largo de todos estos años.

A los compañeros del Laboratorio de Endocrinología Experimental, y especialmente a Rocio Campón, por su inestimable ayuda en la realización de los análisis hormonales.

A D^o Antonio Oca, Entrenador del Equipo Nacional Absoluto de Natación, por su gran profesionalidad y cercanía personal.

A D^o Manuel Rodríguez, Responsable de los Servicios Médicos de la Federación Española de Piragüismo, por facilitarme el acceso a las componentes de la Selección Olímpica Femenina.

A D° Fernando Gutiérrez, Director del Centro de Medicina del Consejo Superior de Deportes, por permitirme el acceso oficial a las instalaciones y presentarme al resto de profesionales del centro que contribuyeron al estudio.

A D° Enrique Díaz, Jefe del Laboratorio de Análisis Clínicos del Consejo Superior de Deportes, y al resto del personal del laboratorio, por las facilidades brindadas en la obtención y disponibilidad de muestras sanguíneas.

A D^a Alicia Canda, Jefa del Servicio de Antropometría del Consejo Superior de Deportes, por facilitarme los informes de valoración antropométrica.

Indice

Indice

Indice	I
---------------	---

Indice de Abreviaturas	II
-------------------------------	----

Resumen / Summary	IV
--------------------------	----

Pág.

I. Introducción	1
------------------------	---

A. Antecedentes	3
------------------------	---

B. Fisiología del Eje Hipotálamo – Hipófiso – Ovárico (HPO)	7
--	---

1. Nivel Hipotalámico	8
------------------------------	---

1.1. Gonadorrelina	8
--------------------	---

1.2. Kisspeptinas	9
-------------------	---

2. Nivel Hipofisario	13
-----------------------------	----

3. El Ovario	17
---------------------	----

3.1. Biosíntesis de Esteroides Sexuales	19
---	----

3.1.1. Estrógenos	20
-------------------	----

3.1.2. Progesterona	22
---------------------	----

3.2. Acciones biológicas	23
--------------------------	----

3.2.1. Estrógenos	23
-------------------	----

3.2.2. Progesterona	25
---------------------	----

3.3. Factores Intraováricos	27
-----------------------------	----

4. El Ciclo Menstrual	30
4.1. Fases del Ciclo Menstrual	31
4.1.1. Fase Folicular o Proliferativa (1ª Fase)	31
4.1.2. Fase Luteínica o Secretora (2ª Fase)	34
4.2. El Ciclo Menstrual Normal	36
4.3. Alteraciones del Ciclo Menstrual	37
4.3.1. Alteraciones por Exceso	37
4.3.1.1. Polimenorrea (Ciclo Corto)	37
4.3.1.2. Hipermenorrea o Menorragia	37
4.3.1.3. Metrorragia (Sangrado Irregular)	37
4.3.2. Alteraciones por Defecto	38
4.3.2.1. Oligomenorrea (Ciclo Largo)	38
4.3.2.2. Amenorrea (Ausencia de Sangrado)	38
a. Primaria	38
b. Secundaria	38
C. Fisiología de Leptina (LEP)	39
1. Leptina y balance energético	39
2. Mecanismo de Acción de Leptina	41
3. Determinantes Fisiológicos de la Secreción de Leptina	42
3.1. Género	43
3.2. Grasa corporal	44
3.3. Peso corporal	45
3.4. Edad	46
3.5. Alimentación	47
4. Regulación Neuroendocrina de Leptina	49
4.1. Insulina	49
4.2. Glucocorticoides	51

4.3. GH/IGF-1	52
4.4. Hormonas tiroideas	54
4.5. Catecolaminas	55
4.6. Somatostatina	55
D. Otras Hormonas	57
1. Prolactina (PRL)	57
1.1. Regulación Neuroendocrina de PRL	57
1.2. Determinantes Fisiológicos de la Secreción de PRL	58
1.2.1. Edad y Género	58
1.2.2. Ciclo Menstrual	59
1.2.3. Embarazo y Lactancia	59
1.2.4. Alimentación	60
1.2.5. Estrés	60
1.3. Acciones Biológicas de PRL	60
1.3.1. Sobre la Mama	60
1.3.2. Sobre la Secreción de Gonadotropinas	61
1.3.3. Sobre el Ovario	61
1.3.4. Sobre la Glándula Suprarrenal	62
1.3.5. Sobre el Páncreas	63
1.3.6. Sobre el Hueso	63
2. Eje GH/IGF-1	64
2.1. Regulación Neuroendocrina de GH	67
2.1.1. Somatorrelina (GHRH) y Somatostatina (SS)	67
2.1.2. Péptidos Liberadores de GH (GHRP)	67
2.1.3. Otros Péptidos	68
2.1.4. Regulación por Neurotransmisores	68
2.1.5. Regulación por IGF-1	69
2.1.6. Regulación por Proteínas de Fijación de GH (GHBPs)	70

2.2. Determinantes de la Secreción de GH/IGF-1	72
2.2.1. Edad	72
2.2.2. Género	72
2.2.3. Ciclo Menstrual	73
2.2.4. Pubertad	74
2.2.5. Esteroides Gonadales	74
2.2.6. Nutrición	76
2.2.7. Sueño	77
2.2.8. Composición Corporal	78
2.2.9. Obesidad	79
2.2.10. Ejercicio Físico	82
2.3. Ritmo Circadiano de GH	83
2.4. Acciones Biológicas de GH	84
2.4.1. GH y Crecimiento	84
2.4.2. GH y Metabolismo	85
2.4.2.1. Acciones sobre el Metabolismo Proteico	85
2.4.2.2. Acciones sobre el Metabolismo Lipídico e Hidrocarbonado	86
2.4.3. Acciones no metabólicas de GH	87
2.4.4. Acciones Autocrinas y Paracrinas de GH	88
2.5. Acciones Biológicas de IGF-1	88
3. Eje Hipotálamo – Hipófiso – Adrenal (HPA)	90
3.1. Nivel Hipotalámico	91
3.2. Nivel Hipofisario	92
3.3. Glándula Suprarrenal	93
3.3.1. Ritmo Circadiano de Cortisol	94
3.3.2. Acciones Biológicas de Glucocorticoides	95

E. Menstruación y Deporte	99
1. Menarquia	99
2. Alteraciones Menstruales en el Deporte	101
2.1. Antecedentes	101
2.2. Incidencia por Deportes	104
2.3. Tipo de Alteraciones	106
2.3.1. Amenorrea	109
2.3.2. Oligomenorrea	111
2.3.3. Anovulación	112
2.3.4. Insuficiencia Lútea	113
2.4. Factores Responsables	118
2.4.1. Teorías del Peso Corporal y del Porcentaje Graso	118
2.4.2. Teoría del Estrés	119
2.4.3. Teoría del Déficit Energético	121
2.4.4. Teoría de los Aportes Nutricionales	122
2.4.5. Trastornos del Comportamiento Alimentario (TCA)	124
2.5. Mecanismos Implicados	126
2.5.1. Inhibición del Eje GH/IGF-1	126
2.5.2. Hipoleptinemia	128
2.5.3. Disfunción Tiroidea	132
2.5.4. Hipoinsulinemia	134
2.5.5. Alteraciones del <i>Feed-Back</i> Estrogénico	135
2.5.6. Neuromediadores Centrales	137
2.5.7. Alteraciones de la Secreción de Cortisol	141
2.5.8. Hiperprolactinemia	142
2.5.9. Hiperandrogenismo	145
3. La Tríada de la Mujer Deportista	151

F. Respuestas Hormonales al Ejercicio	154
1. Eje HPO y Ejercicio	154
1.1. Respuestas del Eje HPO al Ejercicio Agudo	155
1.1.1. Gonadotropinas	155
1.1.2. Esteroides Sexuales	158
1.1.2.1. Andrógenos	158
1.1.2.2. Estrógenos y Progesterona	158
1.2. Adaptaciones del Eje HPO al Ejercicio Crónico	160
1.2.1. Gonadotropinas	162
1.2.2. Esteroides Sexuales	162
1.2.2.1. Andrógenos	163
1.2.2.2. Estrógenos y Progesterona	164
2. Leptina y Ejercicio	167
2.1. Respuestas de Leptina al Ejercicio Agudo	167
2.1.1. Ejercicio de Corta Duración (< 60 min)	167
2.1.2. Ejercicio de Larga Duración (> 60 min)	170
2.2. Adaptaciones de Leptina al Ejercicio Crónico	175
2.2.1. Ejercicio a Corto Plazo (< 12 sem)	175
2.2.2. Ejercicio a Largo Plazo (> 12 sem)	177
2.2.3. Ejercicio de Musculación	181
3. PRL y Ejercicio	185
3.1. Mecanismos Implicados en la Respuesta de PRL al Ejercicio	185
3.2. Respuestas de PRL al Ejercicio Agudo	187
3.3. Adaptaciones de PRL al Ejercicio Crónico	190

3.4. Determinantes de la Respuesta de PRL al Ejercicio	193
3.4.1. Ritmos Circadianos	193
3.4.2. Género	194
3.4.3. Factores Ambientales	195
4. Eje GH/IGF-1 y Ejercicio	197
4.1. Determinantes de la Respuesta del Eje GH/IGF-1 al Ejercicio	197
4.2. Respuestas del Eje GH/IGF-1 al Ejercicio Agudo	199
4.2.1. Respuestas de GH	199
4.2.2. Respuestas de IGF-1	202
4.2.3. Respuestas de IGF BPs	204
4.3. Adaptaciones del Eje GH/IGF-1 al Ejercicio Crónico	205
4.3.1. Adaptaciones de GH	205
4.3.2. Adaptaciones de IGF-1	207
4.3.3. Adaptaciones de GH BPs e IGBPs	209
5. Eje HPA y Ejercicio	214
5.1. Determinantes de la Respuesta del Eje HPA al Ejercicio	216
5.1.1. Intensidad del Ejercicio	216
5.1.2. Tipo de Ejercicio	217
5.1.3. Nivel de Entrenamiento	220
5.2. Moduladores de la Respuesta del Cortisol al Ejercicio	223
5.2.1. Emociones	223
5.2.2. Disponibilidad de Hidratos de Carbono	223
5.2.3. Condiciones Ambientales	224
5.2.4. Masa Muscular	225
5.2.5. Fatiga	226
5.2.6. Ritmos Biológicos	228
5.2.7. Regularidad Menstrual	229

II. Hipótesis de Investigación -----231

1. Formulación de Hipótesis -----233

2. Objetivos -----234

III. Sujetos y Métodos -----235

A. Descripción del Estudio -----237

1. Marco Geográfico, Temporal e Institucional -----237

2. Características del Estudio -----237

2.1. Tipo de Estudio -----237

2.2. Diseño del Estudio -----239

2.3. Duración del Estudio -----239

2.4. Variables de Estudio -----240

2.4.1. Variable Dependiente (Respuesta) -----240

2.4.2. Variables Independientes -----241

2.4.2.1 Variable Independiente Principal (Factor de Estudio) -----241

2.4.2.2. Variables Independientes Secundarias (Factores de Confusión) -----242

a. Hormonales -----242

b. Antropométricas -----245

c. De Ejercicio -----247

d. Ginecológicas -----248

3. Justificación del Estudio -----249

B. Sujetos Participantes -----251

1. Población de Estudio -----251

2. Grupos de Estudio -----251

3. Criterios de Inclusión -----252

4. Características Demográficas de la Muestra	254
5. Método de Muestreo	255
6. Abandono del Seguimiento	255
C. Materiales Utilizados	257
1. Material Antropométrico	257
1.1. Báscula	257
1.2. Tallímetro	257
1.3. Plicómetro	257
1.4. Cinta Métrica	258
1.5. Calibre de Pequeños Diámetros	258
1.6. Material Auxiliar	258
2. Material de Laboratorio	259
3. Material Informático	260
4. Material Fungible y Accesorio	260
D. Personal Investigador	261
1. Valoraciones Antropométricas	261
2. Extracciones de Sangre	261
3. Determinaciones Hormonales	262
4. Programación de los Entrenamientos	262
E. Protocolo de Estudio	263
1. Reconocimiento Médico	263
2. Esquema de Visitas y Valoraciones	263
2.1. Visita de Inclusión	264
2.2. Valoraciones de Seguimiento	265
2.2.1. Primera Valoración (Período de Transición)	265
2.2.2. Segunda Valoración (Período de Entrenamiento Genérico)	266

2.2.3. Tercera Valoración (Período de Entrenamiento Específico)-----	266
2.2.4. Cuarta Valoración (Período de Competición) -----	266
F. Métodos de Estudio -----	267
1. Análisis de la Composición Corporal -----	267
1.1. Peso -----	267
1.2. Talla -----	268
1.3. Porcentaje de Grasa -----	268
2. Determinaciones Hormonales -----	269
2.1. Protocolo de Extracción y Toma de Muestras-----	269
2.2. Procesamiento de Muestras -----	269
2.3. Métodos Analíticos -----	271
2.3.1. Radioinmunoanálisis (RIA) -----	271
2.3.1.1. RIA de Leptina -----	275
2.3.1.2. RIA de Cortisol -----	275
2.3.1.3. RIA de Testosterona -----	275
2.3.1.4. RIA de Estradiol -----	276
2.3.2. Análisis Inmunoradiométrico (IRMA) -----	276
2.3.2.1. IRMA de Prolactina -----	279
2.3.2.2. IRMA de Hormona Luteinizante-----	279
2.3.2.3. IRMA de Hormona del Crecimiento -----	279
2.3.2.4. RIA de Factor de Crecimiento Similar a Insulina tipo – 1 -----	280
3. Cuantificación del Nivel de Esfuerzo -----	280
3.1. Esfuerzo Ligero o de Baja Intensidad -----	282
3.2. Esfuerzo Moderado o de Media Intensidad -----	282
3.3. Esfuerzo Intenso o de Alta Intensidad -----	282
3.4. Esfuerzo Muy Intenso o de Muy Alta Intensidad -----	283
G. Análisis Estadístico -----	285

IV. Resultados ----- 289

A. Ginecológicos ----- 291

1. Edad de la Menarquia (MENA)----- 291

2. Regularidad Menstrual (ALT_MENS)----- 292

1.2.1. Nadadoras (NAD)----- 292

1.2.2. Piragüistas (PIR) ----- 293

1.2.3. Triatletas (TRI) ----- 294

1.2.4. Atletas (AT) ----- 295

3. Duración del Sangrado Menstrual (DUSAN) ----- 296

B. Entrenamiento ----- 297

1. Nadadoras ----- 297

1.1 Volumen de Entrenamiento ----- 298

1.1.1 Horas de Entrenamiento ----- 298

1.1.2. Kilómetros de Entrenamiento ----- 299

1.2. Intensidad del Entrenamiento ----- 300

2. Piragüistas ----- 302

2.1 Volumen de Entrenamiento ----- 303

2.1.1 Horas de Entrenamiento ----- 303

2.1.2. Kilómetros de Entrenamiento ----- 304

2.2. Intensidad del Entrenamiento ----- 305

3. Triatletas ----- 307

3.1 Volumen de Entrenamiento ----- 307

3.1.1 Horas de Entrenamiento ----- 308

3.1.2. Kilómetros de Entrenamiento ----- 310

3.2. Intensidad del Entrenamiento ----- 312

4. Atletas	314
4.1 Volumen de Entrenamiento	315
4.1.1 Horas de Entrenamiento	315
4.1.2. Kilómetros de Entrenamiento	317
4.2. Intensidad del Entrenamiento	319
5. Comparativa Grupal	320
 C. Composición Corporal	323
1. Estudio Transversal	323
1.1. Peso Corporal (PECO)	323
1.1.1 Período de Transición (1º_TRANS)	324
1.1.2. Período de Entrenamiento Genérico (2º_GEN)	325
1.1.3. Período de Entrenamiento Específico (3º_ESPEC)	326
1.1.4. Período de Competición (4º_COMP)	327
1.2. Índice de Masa Corporal (IMC)	328
1.2.1 Período de Transición (1º_TRANS)	329
1.2.2. Período de Entrenamiento Genérico (2º_GEN)	330
1.2.3. Período de Entrenamiento Específico (3º_ESPEC)	331
1.2.4. Período de Competición (4º_COMP)	332
1.3. Porcentaje de Grasa Corporal	333
1.3.1 Período de Transición (1º_TRANS)	334
1.3.2. Período de Entrenamiento Genérico (2º_GEN)	335
1.3.3. Período de Entrenamiento Específico (3º_ESPEC)	336
1.3.4. Período de Competición (4º_COMP)	337
2. Estudio Longitudinal	338
2.1. Nadadoras	338
2.1.1 Peso Corporal	339
2.1.2. Índice de Masa Corporal	340
2.1.3. Porcentaje de Grasa Corporal	341

2.2. Piragüistas	342
2.2.1 Peso Corporal	343
2.2.2. Índice de Masa Corporal	344
2.2.3. Porcentaje de Grasa Corporal	345
2.3. Triatletas	346
2.3.1 Peso Corporal	347
2.3.2. Índice de Masa Corporal	348
2.3.3. Porcentaje de Grasa Corporal	349
2.4. Atletas	350
2.4.1 Peso Corporal	351
2.4.2. Índice de Masa Corporal	353
2.4.3. Porcentaje de Grasa Corporal	353
3. Comparativa Grupal de la Composición Corporal	354
3.1 Peso Corporal	354
3.2. Índice de Masa	355
3.3 Porcentaje de Grasa Corporal	356
4. Hormonas	357
4.1. Estudio Transversal	357
4.1.1. Período de Transición (1º_TRANS)	357
4.1.1.1 Leptina	358
4.1.1.2. Prolactina	359
4.1.1.3. GH	360
4.1.1.4. IGF-1	361
4.1.1.5. LH	362
4.1.1.6. Testosterona	363
4.1.1.7. Cortisol	364
4.1.1.8. Estradiol	365

4.1.2. Período de Entrenamiento Genérico (2º_GEN)	367
4.1.2.1 Leptina	368
4.1.2.2. Prolactina	369
4.1.2.3. GH	370
4.1.2.4. IGF-1	371
4.1.2.5. LH	372
4.1.2.6. Testosterona	373
4.1.2.7. Cortisol	374
4.1.2.8. Estradiol	375
4.1.3. Período de Entrenamiento Específico (3º_ESPEC)	377
4.1.3.1 Leptina	378
4.1.3.2. Prolactina	379
4.1.3.3. GH	380
4.1.3.4. IGF-1	381
4.1.3.5. LH	382
4.1.3.6. Testosterona	383
4.1.3.7. Cortisol	384
4.1.3.8. Estradiol	385
4.1.4. Período de Competición (4º_COMP)	387
4.1.4.1 Leptina	388
4.1.4.2. Prolactina	389
4.1.4.3. GH	390
4.1.4.4. IGF-1	391
4.1.4.5. LH	392
4.1.4.6. Testosterona	393
4.1.4.7. Cortisol	394
4.1.4.8. Estradiol	395

4.2. Estudio Longitudinal	397
4.2.1. Nadadoras (NAD)	397
4.2.1.1. Leptina	398
4.2.1.2. Prolactina	399
4.2.1.3. GH	400
4.2.1.4. IGF-1	401
4.2.1.5. LH	402
4.2.1.6. Testosterona	403
4.2.1.7. Cortisol	404
4.2.1.8. Estradiol	405
4.2.2. Piragüistas (PIR)	406
4.2.2.1 Leptina	407
4.2.2.2. Prolactina	408
4.2.2.3. GH	409
4.2.2.4. IGF-1	410
4.2.2.5. LH	411
4.2.2.6. Testosterona	412
4.2.2.7. Cortisol	413
4.2.2.8. Estradiol	414
4.2.3. Triatletas (TRI)	415
4.2.3.1 Leptina	416
4.2.3.2. Prolactina	417
4.2.3.3. GH	418
4.2.3.4. IGF-1	419
4.2.3.5. LH	420
4.2.3.6. Testosterona	421
4.2.3.7. Cortisol	422
4.2.3.8. Estradiol	423

4.2.4. Atletas (AT)	424
4.2.4.1 Leptina	425
4.2.4.2. Prolactina	426
4.2.4.3. GH	427
4.2.4.4. IGF-1	428
4.2.4.5. LH	429
4.2.4.6. Testosterona	430
4.2.4.7. Cortisol	431
4.2.4.8. Estradiol	432
4.2.5. Evolución Comparada de Perfiles Hormonas Longitudinales	433
4.2.5.1 Leptina	433
4.2.5.2. Prolactina	434
4.2.5.3. GH	435
4.2.5.4. IGF-1	436
4.2.5.5. LH	437
4.2.5.6. Testosterona	438
4.2.5.7. Cortisol	439
4.2.5.8. Estradiol	440
 5. Correlaciones	 442
5.1. Parámetros de Entrenamiento vs Ginecológicos	442
5.2. Parámetros Antropométricos vs Entrenamiento	446
5.3. Parámetros Antropométricos vs Ginecológicos	448
5.4. Parámetros de Entrenamiento vs Hormonas	451
5.5. Hormonas vs Parámetros Ginecológicos	454
5.6. Parámetros Antropométricos vs Hormonas	466
5.7. Hormonas vs Hormonas	474

V. Discusión ----- 485

A. Características Demográficas ----- 487

B. Parámetros Ginecológicos ----- 488

C. Características del Entrenamiento ----- 491

D. Parámetros Antropométricos ----- 501

E. Perfiles Hormonales ----- 520

VI. Conclusiones ----- 583

VII. Bibliografía ----- 587

Anexos ----- 639

Anexo I: Ficha de Inclusión de la Deportista ----- 641

Anexo II: Ficha de Antecedentes Ginecológicos ----- 642

Anexo III: Compromiso del Investigador Principal ----- 643

Anexo IV: Conformidad de los Servicios Médicos Federativos ----- 644

Anexo V: Conformidad del Entrenador ----- 645

Anexo VI: Consentimiento Informado de la Deportista ----- 646

Anexo VII: Consentimiento Informado del Representante Legal ----- 647

Indice de Abreviaturas

Indice de Abreviaturas

A:	adrenalina
Ach:	acetilcolina
ACTH:	adrenocorticotropina
ADH:	hormona antidiurética
AGPI:	ácidos grasos poli-insaturados
ALT_MENS:	regularidad menstrual
AVPV:	núcleo periventricular anteroventral
Ca:	calcio
CORT:	cortisol
CRH:	corticoliberina
Cu:	cobre
DA:	dopamina
DE:	desviación estándar
DHEA:	dehidro-epiandrosterona
DHEA-S:	dehidro-epiandrosterona-sulfato
DA:	dopamina

$\Delta 4$:	delta4-androstendiona
EEM:	error estándar de la media
ESTAT:	estatura
E1:	estrona
E2:	estradiol
E3:	estriol
FCmáx:	frecuencia cardíaca máxima
FSH:	foliculoestimulina
GER:	gasto energético en reposo
GH:	hormona del crecimiento
GHBP:	proteína de fijación de GH
GHRP:	péptido liberador de GH
GnRH:	gonadorrelina
GRAS:	porcentaje de grasa corporal
HOE:	horas de entrenamiento
HPA:	hipotálamo-hipófiso-adrenal
HPO:	hipotálamo-hipófiso-ovárico
IGF-1:	péptido de crecimiento similar a la insulina - tipo 1

IGFBP:	proteína de fijación de IGF
IMC:	índice de masa corporal
IRMA:	análisis inmunoradiométrico
kCal:	kilocaloría
KIE:	kilómetros de entrenamiento
LEP:	leptina
LH:	luteotropina
lpm:	latidos por minuto
Mg:	magnesio
MLG:	masa libre de grasa
NA:	noradrenalina
NPV:	núcleo para ventricular del hipotálamo
NSO:	núcleo supraóptico
PECO:	peso corporal
PIFs:	factores inhibidores de la secreción de prolactina
POMC:	pro-opio-melanocortina
PRL:	prolactina
P4:	progesterona

RIA:	radioinmunoanálisis
SHBG:	globulina fijadora de hormonas sexuales
TESTO:	testosterona
TSH:	tiroestimulina
T3:	triyodotironina
T4:	levotiroxina
UA:	umbral aeróbico
UAN:	umbral anaeróbico
UCN:	urocortina
VO2:	consumo de oxígeno
X:	media aritmética
Zn:	zinc
ZOE:	zona de entrenamiento
1º_TRANS:	período de transición
2º_GEN:	período de entrenamiento genérico
3º_ESPEC:	período de entrenamiento específico
4º_COMP:	período de competición
5-HT:	serotonina

Resúmen / Summary

A. Resumen

1. Introducción

Durante las últimas décadas, el número de mujeres que practican ejercicio físico, ya sea de forma recreacional o competitiva, ha aumentado exponencialmente y como consecuencia de ello han surgido una gran cantidad de problemas en cuanto a los efectos nocivos de esta práctica sobre la función reproductora femenina. Al principio, las alteraciones menstruales eran excepcionales, pero a medida que fué aumentando el número de practicantes y el nivel de exigencia de los programas de entrenamiento, la incidencia de alteraciones también aumentó, llegando a detectarse un amplio espectro de irregularidades que abarcaban desde la insuficiencia luteínica hasta la amenorrea, pasando por los defectos de la fase lútea, oligomenorrea y anovulación. Basándonos en este antecedente, consideramos que el análisis detallado de los programas de entrenamiento, así como sus efectos sobre la composición corporal y el sistema endocrino, podría aportar nuevas respuestas sobre los mecanismos específicos que regulan la función reproductora de la mujer. Con esta intención, profundizamos en las relaciones existentes entre el deporte de alto nivel y la incidencia de irregularidades menstruales, las variaciones del porcentaje de grasa corporal y las respuestas de algunas de las principales hormonas implicadas en el control del estrés, el balance energético y la función reproductora en mujeres deportistas de élite, con especial atención al papel de la hormona leptina.

2. Sujetos y Métodos

Seleccionamos 48 mujeres deportistas de élite pertenecientes a 4 deportes distintos, nadadoras (NAD, n=24), piragüistas (PIR, n=16), triatletas (TRI, n=16) y atletas (AT, n=12), de edad media $20,2 \pm 0,8$ años ($X \pm EEM$). Todas llevaban un mínimo de 2 años en la alta competición, entrenaban una media de 10 horas/semana y al menos habían tenido dos reglas consecutivas o tres alternas desde la menarquía. A todas las participantes se les tomaron muestras de sangre en 4 momentos diferentes de la temporada deportiva: 1) período de transición (1º_TRANS), 2ª) período de entrenamiento genérico (2º_GEN), 3ª) período de entrenamiento específico (3º_ESPEC) y 4) período de competición (4º_COMP). En cada período se registraron la talla y el peso con tallímetro y báscula de precisión (*Lafayette®*, *Indiana, USA*), así como el porcentaje de grasa corporal estimado por sumatorio de 4 pliegues ($\Sigma 4P$) aplicando la fórmula de *Faulkner (1985)* a partir de las medidas obtenidas con plicómetro (*Holtain®*, *Crymich, UK*). Las valoraciones antropométrica se efectuaron por la mañana en ayunas entre las 8,30 – 10 h a.m. previo descanso deportivo mínimo de 12 horas tras el último entrenamiento. El análisis estadístico de los datos se efectuó con el programa SPSS v.22.0 (*IBM SPSS Statistics®*) analizándose los estadísticos descriptivos de las distintas variables consideradas y planteando un contraste de hipótesis no paramétricas para evaluar el grado de asociación intra e intergrupar mediante la aplicación de los tests de *Friedmann* y *Kruskall-Wallis*, para muestras relacionadas o

muestras independientes, respectivamente. Se consideró significativo un nivel de confianza $\geq 95\%$ ($p \leq 0.05$).

3. Objetivos

Determinar la incidencia de alteraciones menstruales en 4 grupos de mujeres deportistas de élite (NAD, nadadoras; PIR, piragüistas; TRI, triatletas; AT, atletas) e identificar las posibles causas responsables de las mismas (aumentos del volumen y/o intensidad del ejercicio, cambios de la composición corporal, variación de los niveles plasmáticos hormonales,...), si las hubiera. Por otro lado, cuantificar las cargas de entrenamiento (horas, kilómetros, %FCmáx), analizar los principales parámetros de composición corporal (peso, talla, IMC, porcentaje de grasa) y determinar los niveles plasmáticos de 8 hormonas implicadas en las respuestas de estrés, el balance energético y el control reproductor (leptina, LEP; prolactina, PRL; hormona del crecimiento, GH; péptido de crecimiento similar a la insulina-tipo 1, IGF-1, hormona luteinizante, LH; estradiol, E2; testosterona, TESTO y cortisol, CORT), en los 4 grupos (NAD, PIR, TRI, AT), en 4 períodos diferentes de la temporada deportiva (1º_TRANS, 2º_GEN, 3º_ESPEC, 4º_COMP) y a lo largo de 2 temporadas completas. Finalmente, comparar entre sí los resultados de las distintas variables en cada período (estudio transversal), así como su evolución a lo largo de la temporada (estudio longitudinal).

4. Resultados

Confirmamos la elevada prevalencia de alteraciones menstruales durante el 1º_TRANS; especialmente en el grupo de NAD ($p<0,05$). El peso absoluto se mantiene estable en todos los grupos, excepto en el grupo de NAD que en el período de competición aumenta significativamente ($p<0,05$), comparado con el período de transición y siendo este aumento a expensas de tejido adiposo. Las PIR son el único grupo que experimenta pérdida de peso ($p<0,05$), siendo este a expensas de porcentaje graso. Los bajos niveles de LEP observados durante los períodos de transición (1º_TRANS) y competición (4º_COMP), favorecen la incidencia de amenorrea ($p<0,05$). En el grupo de PIR el aumento de PRL alcanza el grado de hiperprolactinemia moderada, sin que este hecho favorezca la aparición de alteraciones menstruales; por el contrario, los bajos niveles de PRL detectados en NAD durante la primera mitad de la temporada (períodos de transición, 1º_TRANS y entrenamiento genérico, 2º_GEN), si predisponen a la aparición de amenorrea ($p<0,05$). El aumento de los niveles de CORT no favorece la aparición de alteraciones menstruales en ninguno de los grupos. Los niveles de TESTO se mantienen a concentraciones similares de principio a fin de la temporada, en todo los grupos, sin correlacionar con la aparición de alteraciones menstruales en ningún caso. Los bajos niveles de E2 observados en el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC), favorecen la incidencia de oligo/amenorrea ($p<0,05$). Tanto el aumento como la disminución de los niveles de LH durante la primera mitad de la temporada favorecen la

incidencia de oligo/amenorrea ($p<0,05$) y son compatibles, respectivamente, con la existencia de hipogonadismo hipergonadotropo e hipogonadismo hipogonadotropo. Por último, el aumento de los niveles de GH, favorece la incidencia de oligo/amenorrea ($p<0,05$) en el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC).

5. Conclusiones

En mujeres deportistas de élite se producen alteraciones menstruales, con diferente incidencia en función del grupo deportivo considerado, y cuya frecuencia es máxima en la segunda mitad de la temporada, coincidiendo con el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC) en el cual se concentran los mayores volúmenes (horas, kilómetros) e intensidades (% FCmáx) de entrenamiento. Asimismo, en diferentes momentos de la temporada, los bajos porcentajes de grasa corporal, junto a la disminución de los niveles de LEP, PRL, E2 y el aumento de los niveles de GH, contribuyen a la aparición de dichas alteraciones.

B. Summary

1. Introduction

During the last decades, the number of women who practice physical exercise, either recreational or competitive, has increased exponentially, and as a result a large number of problems with regard to the harmful effects of this practice on the female reproductive function have emerged. At the beginning, the menstrual disorders were exceptional, but as an increasing number of practitioners and the level of demand for training programs, the incidence of abnormalities also increased, reaching a broad spectrum of irregularities that ranged from luteal phase defect until a complete amenorrhea, going through luteal phase defects, oligomenorrhea and anovulation. Based on this background, a detailed analysis of the training programs, as well as their effects on body composition, and the endocrine system, could provide new answers on the specific mechanisms that could interfere with the reproductive function of women. With this in mind, we have investigated the relations existing between high-level sport and the incidence of menstrual irregularities, the changes in the percentage of body fat and the responses of some of the main hormones involved in stress, energy balance and reproductive function in women elite athletes, with particular attention to the role of the hormone leptin.

2. Subjects and Methods

A total of 48 women elite athletes were selected belonging to 4 different sports: swimmers (SWIM, n=24), canoeists (CAN, n=16), triathletes (TRI, n=16) and athletes (AT, n=12), with a mean age 20.2 ± 0.8 years (mean \pm SEM). All were a minimum of 2 years in high competition, trained an average of 10 hours/week and at least had two consecutive menstruations or three alternate since the onset of menarche. Blood samples were taken from all the participants at 4 different times during the sportive season: 1) transition period (1°_TRANS), 2) generic training period (2°_GEN), 3) specific training period (3°_ESPEC) and 4) competition period (4°_COMP). In each period, the height and body weight was recorded with precision scale (*Lafayette®*, *Indiana, USA*), as well as the percentage of body fat estimated by summation of 4 skinfolds ($\Sigma 4P$) by applying the formula of *Faulkner (1985)* taken from the measurements obtained with a skinfold caliper (*Holtain®*, *Crymich, UK*). The anthropometric assessments were carried out in the morning with an empty stomach between the 8.30 – 10 a.m. at least 12 hours after the last training session. The statistical analysis of the data was carried out using SPSS v22.0 (*SPSS statistics IBM®*) for descriptive statistics of the different variables considered and a contrast of non-parametric hypothesis was used to evaluate the degree of intra and intergroup association through the application of *Friedmann* and *Kruskall-Wallis* test, for related and independent samples, respectively. A confidence level of $\geq 95\%$ ($p \leq 0.05$). was considered significant.

3. Objectives

To determine the incidence of menstrual disorders in 4 groups of women elite athletes (SWI, swimmers; CAN, canoeists; TRI, triathletes; AT, athletes) and identify possible responsible causes (increases in the volume and/or intensity of exercise, changes in body composition, variation in hormonal plasma levels), if any. On the other hand, to quantify the training load (hours, miles, % HR_{máx}), to analyze the main parameters of body composition (weight, height, BMI, percentage of body fat) and to determine the plasma levels of 8 hormones involved in the stress responses, the energy balance and reproductive control (LEP, leptin; PRL, prolactin; GH, growth hormone; IGF-1, insulin-like growth factor-1; LH, luteinizing hormone; E2, estradiol, TESTO, testosterone; CORT, cortisol), in the 4 groups, in the 4 different periods of the sportive season (1°_TRANS, 2°_GEN, 3°_ESPEC, 4°_COMP) and along 2 full seasons. Finally, to compare the results of the different variables in each period (cross sectional study), as well as its evolution throughout the season (longitudinal study).

4. Results

We confirm the high prevalence of menstrual disorders during the transition period (1°_TRANS); especially in the SWI group. The absolute weights remains stable in all groups, except in the SWI group that during the competition period (4°_COMP) increases significantly ($p<0.05$), as compared with the transition period (1°_TRANS) and this increase being at the expense of adipose tissue. The CAN are the only group to experience weight loss, this being at the expense of fat percentage. Low levels of LEP observed during transition period (1°_TRANS) and competition period (4°_COMP), favor the incidence of amenorrhea ($p<0.05$). In the CAN group, increased PRL reaches the degree of moderate hyperprolactinemia during the competition period (4°_COMP), but this fact seems not be associated with the emergence of menstrual disorders; on the contrary, low levels of PRL detected in SWI during the first half of the season (transition period, 1°_TRANS and generic training period, 2°_GEN), seem to be related to the emergence of amenorrhea. The increased levels of CORT do not favor the appearance of menstrual disorders in any of the groups. TESTO levels are kept at similar concentrations from the beginning to end of the season, in all groups, without correlation with the occurrence of menstrual disorders in any case. Low levels of E2 observed in the specific training period (3°_ESPEC), favor the incidence of oligo/amenorrhea. Both the increase as the decrease in the levels of LH during the first half of the season (transition period, 1°_TRANS and generic training period, 2°_GEN), favor the incidence of oligo/amenorrhea and are compatible,

respectively, with the existence of hipergonadotropic hypogonadism and hypogonadotropic hypogonadism. Finally, the increase in the GH levels, favors the incidence of oligo/amenorrhea in the second half of the season, as we are approaching the end of the same, coinciding with the specific training period (3 °_ESPEC).

5. Conclusions

In elite women athletes, menstrual disorders occurs with different impact depending on the sportive group considered, whose frequency is maximum in the second half of the season, coinciding with the specific training (3°_ESPEC) period, in which they are submitted to the highest amounts (hours, miles) and intensities (% HRmax) of training. Also, the low body fat percentages, along with the decrease in the levels of LEP, PRL, E2 and the increase in the levels of GH contribute to the emergence of such alterations.

I. Introducción

A. Antecedentes

A lo largo de las últimas décadas se han confirmado los efectos nocivos del ejercicio físico intenso sobre la función reproductora de la mujer (**Cumming & Rebar, 1983**), comunicándose irregularidades menstruales asociadas a un amplio espectro de deportes como el atletismo, la natación, el remo, el patinaje o la gimnasia entre otros. El grado de alteración observado depende fundamentalmente del tipo, duración e intensidad de la actividad física practicada, así como de la composición corporal, el contexto psicológico y los distintos factores de estrés que actúan sobre las deportistas (**Loucks & Horvath, 1985; Cumming & Wheeler, 1990**), siendo máxima la incidencia de este tipo de trastornos hacia el final de la temporada y correlacionando positivamente su aparición con la intensidad del entrenamiento semanal. Asimismo, cuando el entrenamiento comienza antes de la menarquia esta se retrasa, aproximadamente, tres años de manera que la probabilidad de padecer amenorrea secundaria o anovulación crónica, en el futuro, es mayor (**Frisch et al, 1981**).

En lo que respecta al gasto energético en relación con la función reproductora, este es mucho mayor en las mujeres que en los hombres, dadas las extraordinarias exigencias de la reproducción, de manera que el desarrollo de defectos de la fase lútea, anovulación y amenorrea en presencia de escasez de combustible metabólico representa un mecanismo anticonceptivo hipotalámico endógeno natural a través de la disminución de

la actividad del eje GnRH–Gonadotropinas (**Yen, 1988**). Actualmente se considera que el éxito o el fracaso de la reproducción en las mujeres deportistas depende, fundamentalmente, de la disponibilidad general de combustible metabólico (**Wade & Schneider, 1991**), independientemente del estrés asociado con el ejercicio, de manera que la disminución de la oferta energética por debajo de un determinado nivel o el gasto excesivo no compensado, secundario al ejercicio intenso, puede provocar retrasopuberal, retraso en la edad de menarquia y aparición de amenorrea a través de la regresión del patrón de secreción de gonadotropinas a un estado prepuberal conocido como “pubertad en miniatura” (**Yen, 1988**). Así pues, el principal factor responsable de los efectos nocivos del ejercicio físico intenso sobre la función reproductora de la mujer parece ser el desequilibrio entre la oferta y el gasto energético y no el ejercicio físico en sí mismo (**Loucks et al, 1998**). En estas situaciones, el significado biológico de la inhibición del eje gonadotropo es la supervivencia del individuo (mujer deportista), que ve frenada su capacidad reproductora en presencia de condiciones ambientales y metabólicas adversas (estrés del ejercicio y déficit energético), de cara a un potencial embarazo.

La leptina es una hormona adipocitaria, descubierta en el año 1994 (**Zhang et al, 1994**), cuya función principal es actuar como señal de saciedad a nivel hipotalámico. El tejido adiposo es la principal fuente de producción de leptina y su secreción está regulada, fundamentalmente, por las alteraciones del balance energético, disminuyendo durante el ayuno prolongado y

aumentando durante los períodos de ingesta excesiva de alimento (**Staal val den Brekel et al, 1995**). En este sentido, la leptina se considera una señal metabólica que vincula el estado nutricional con la función reproductora a la vez que confirma la función endocrina del tejido adiposo. El balance energético negativo crónico en atletas jóvenes se asocia con disminución de la secreción de leptina, confirmándose ausencia de su ritmo secretor diurno en atletas amenorreicas y correlacionando esto, positivamente, con el estado nutricional y los niveles de insulina (**Sano et al, 1988**), así como con los niveles de otras hormonas con efectos contrareguladores frente al déficit energético como GH, cortisol, catecolaminas u hormonas tiroideas (**Beck et al, 1996**). En las mujeres con amenorrea hipotalámica funcional (AHF) asociada al ejercicio y una reserva grasa disminuída, el nivel de leptina está muy reducido (**Laughlin & Yen, 1997**); no obstante, esta hormona se regula de forma aguda por medio del balance energético e independientemente de los depósitos grasos del organismo (**Caro et al, 1996**) de tal forma que el porcentaje de grasa corporal no permite explicar por completo los bajos niveles de esta hormona ni la ausencia de ritmo secretor diurno en atletas amenorreicas, apuntando esto hacia otros factores que podrían afectar a la interacción del balance energético con la regulación de leptina como son: el grado de exigencia metabólica de los esfuerzos realizados (intensidad del ejercicio), los cambios de composición corporal (porcentaje de grasa) o la variación de los niveles plasmáticos de distintas hormonas en respuesta al ejercicio.

Basándonos en estos antecedentes, consideramos que el análisis detallado de los programas de entrenamiento que siguieron nuestras deportistas, así como sus efectos sobre la composición corporal y el sistema endocrino, podrían aportar nuevas respuestas sobre los mecanismos específicos que regulan la función reproductora de la mujer. Con esta intención, nuestro estudio profundizó en las relaciones existentes entre el deporte de alto nivel y la aparición de irregularidades menstruales, las variaciones en el porcentaje de grasa corporal y las respuestas de algunas de las principales hormonas implicadas en el control del estrés, el balance energético y la función reproductora en mujeres deportistas de élite, con especial atención al papel de la hormona leptina.

B. Fisiología del Eje HT – HP – Ovárico (HPO)

Los esteroides ováricos, estradiol (E2) y progesterona (P4), actúan sobre el hipotálamo regulando la liberación pulsátil de gonadorrelin (GnRH) que, vehiculada por medio del sistema porta-hipofisario hasta el lóbulo anterior de la hipófisis, estimula la liberación de gonadotropinas (Gn) – LH, hormona luteinizante y FSH, hormona folículoestimulante – que a su vez actúan sobre el ovario para, respectivamente, estimular la producción hormonal y contribuir a la maduración folicular. Este sistema organizado se conoce como eje hipotálamo–hipófiso–ovárico (HPO) (**Tresguerres, 1989**).

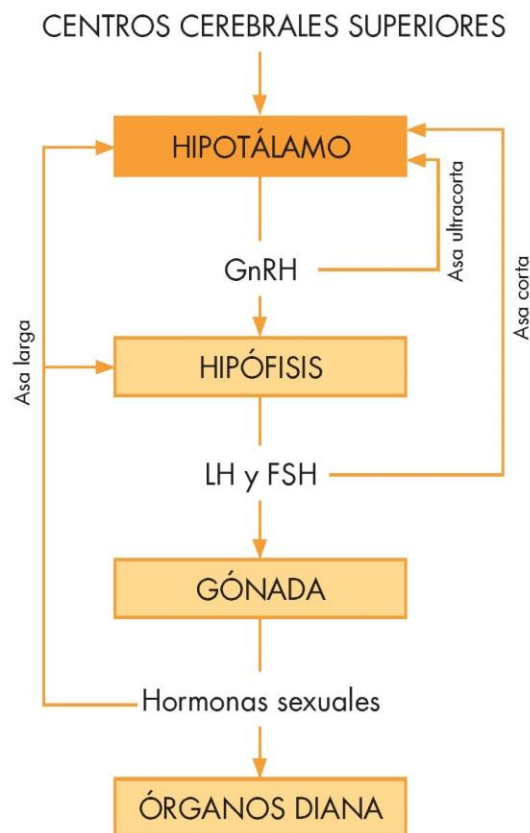


Figura 1: Eje hipotálamo-hipófiso-ovárico (HPO).

1. Nivel Hipotalámico

1.1. Gonadorrelina (GnRH o LHRH)

GnRH es el decapeptido hipotalámico que regula la secreción hipofisaria de LH y FSH (**Schally et al, 1971**). Las neuronas GnRHérgicas se localizan en el núcleo arcuato del hipotálamo (**Ferin, 1996**), y a través de la modificación de su frecuencia pulsátil, regulan por separado los niveles de cada gonadotropina (**Hotchkiss et al, 1996**). Si administramos GnRH en forma de pulsos a una mujer, se producen niveles de LH y FSH similares a los fisiológicos (**Southworth et al, 1991**). Sin embargo, si aumenta la frecuencia de los pulsos o bien se administra GnRH de forma continua, ambas gonadotropinas disminuyen al cabo de varios días (**Belchetz et al, 1988; Barbieri, 1992**). Esto se debe a la regulación negativa de receptores (down regulation) en las células gonadotropas hipofisarias, que las hace insensibles al estímulo con GnRH (**Jeong & Kaiser, 2006**). La secreción pulsátil es una característica intrínseca de las neuronas GnRH (**Terasawa et al, 1999**), siendo la magnitud de la respuesta proporcional al ambiente estrogénico, pues los estrógenos ejercen un efecto inhibitor sobre la liberación de Gn hipofisarias, a la vez que, estimulan su biosíntesis. De esta manera, el incremento continuo de los niveles plasmáticos de estrógenos durante la maduración folicular da lugar, por un lado, a la disminución de los niveles de circulantes de LH y FSH, y por otro, al incremento de los niveles hipofisarios de ambas Gn (pool de reserva). La reiteración del estímulo con GnRH en

presencia de una reserva aumentada de Gn produce, en un momento determinado, la liberación masiva de ambas Gn en lo que constituye el pico ovulatorio de las mismas. En la segunda fase del ciclo, aumentan de nuevo los niveles estrogénicos, sin que se vuelva a producir un pico de LH y FSH, pues lo impiden los elevados niveles de P4 producidos por el cuerpo lúteo.

1.2. Kisspeptinas

La familia de péptidos denominados kisspeptinas (producto del gen Kiss1) y su receptor (GPR54 o Kiss1r), representan elementos clave en la regulación de la función reproductora. Las neuronas Kiss inervan y estimulan directamente las neuronas GnRHérgicas, que presentan receptores Kiss1r en su superficie **(Han et al, 2005; Messager et al, 2005)**. En el hipotálamo las neuronas Kiss1 se localizan, sobre todo, en el núcleo arcuato (ARC) y también en el área preóptica medial **(Rometo et al, 2007)**. Se ha confirmado también la expresión de Kiss-1r en placenta, hipófisis, médula espinal y páncreas, así como – en menor grado – en otros órganos (estómago, intestino delgado, timo, bazo, pulmón, testículo, riñón e hígado fetal) y varias regiones cerebrales **(Kotani et al., 2001; Ohtaki et al, 2001)**. El hecho de que las neuronas (Kiss) y sus receptores (Kiss-1r) se expresen en múltiples localizaciones sugiere que estos péptidos desempeñan otras acciones biológicas, ajenas a la neuroendocrinología de la reproducción, entre las que se incluyen la regulación de: 1) metástasis neoplásicas, 2) dinámica vascular, 3) fisiología placentaria y 4) algunas funciones cerebrales superiores.

La señalización de Kisspeptinas afecta directamente a las neuronas GnRH **(Colledge, 2009)**. Las neuronas Kiss están en estrecho contacto con neuronas GnRH **(Kinoshita et al, 2005; Clarkson & Herbison, 2006; Smith et al, 2008; Decourt et al, 2008)**, la mayoría de las cuales expresan Kiss1r **(Parhar et al, 2004; Han et al, 2005; Messenger et al, 2005; Irwig et al, 2004)**. In vitro, las kisspeptinas despolarizan y aumentan la frecuencia de descarga de las neuronas GnRH **(Liu et al, 2008; Zhang et al, 2008; Han et al, 2005; Liu et al, 2008b; Pielecka-Fortuna et al, 2008; Quaynor et al, 2007; Dumalskal et al, 2008)**. Además del mecanismo sináptico clásico en la estimulación de la secreción de GnRH, las kisspeptinas también actúan de forma no sináptica, especialmente en la eminencia media (ME) **(Pompolo et al, 2006; Franceschini et al, 2006; Decourt et al, 2008; Ramaswamy et al, 2008; d'Anglemon de Tassigny, 2008)**. Asimismo, además de por acción directa sobre las neuronas GnRH, las kisspeptinas regulan la secreción de GnRH por intermedio de neuronas GABAérgicas **(Pielecka-Fortuna et al, 2008; Zhang et al, 2009)**. Las kisspeptinas también están moduladas por la hormona leptina, producida por el tejido adiposo, que en la pubertad representa la señal para la puesta en marcha del eje reproductor cuando se alcanza una determinada reserva de grasa crítica. Esta hormona aumenta la actividad de las neuronas Kiss en el núcleo arcuato, de manera que en caso de hipoleptinemia disminuye la expresión de mRNA Kiss1. La interacción de leptina con el sistema de kisspeptinas es uno de los mecanismos que vincula el status metabólico con la función reproductora, como se confirma en los

períodos de inanición/deprivación energética que se producen en caso de TCA o en respuesta al ejercicio físico intenso (**Quennell et al, 2011; Elias, 2012**). A partir de la experimentación con animales, se sabe que aproximadamente el 40% de las neuronas Kiss1 del núcleo arcuato (ARC) en el ratón, expresan mRNA para el receptor de leptina (Ob-Rb) (**Smith et al, 2006**).

Las neuronas Kiss también expresan receptores de estrógenos y andrógenos como diana para la acción de esteroides gonadales, tanto en el hombre como en la mujer. A nivel cerebral, las kisspeptinas median el feed-back negativo de los esteroides sexuales sobre la secreción de Gn contribuyendo a: 1) generar el pico preovulatorio de GnRH/LH, 2) activar y controlar el inicio de la maduración sexual en la pubertad, 3) controlar la reproducción estacional (animales) y 4) frenar la actividad reproductora durante la lactancia. En consonancia con este papel mediador del feed-back esteroide, la mayoría de las neuronas Kiss1 expresan receptores de estrógenos ($ER\alpha$) (**Adachi et al, 2007; Smith et al, 2006b; Smith et al, 2005; Smith et al, 2005b; Clarkson et al, 2008**), $Er\beta$ (**Smith et al, 2006**), y de progesterona (PR) (**Clarkson et al, 2008; Smith et al, 2007**). En la mujer, la mayoría de los días del ciclo estral (y menstrual) predomina el control feed-back negativo sobre la secreción de Gn a expensas de un nivel, relativamente bajo, de esteroides gonadales que mantiene frenada la secreción de GnRH y LH. Las neuronas Kiss desempeñan un papel clave en el feed-back negativo del E2 en la mujer y de la T en el hombre, proporcionando la regulación tónica de la actividad GnRHérgica. Además del feed-back por esteroides, las

neuronas Kiss1 están sometidas al control de distintas señales metabólicas y ritmos fotolumínicos (Martínez-Chavez et al, 2008; Kanda et al, 2008; Revel et al, 2006; Mason et al, 2007; Smith et al, 2008; Smith et al, 2007), entre los cuales, melatonina parecen desempeñar un papel mediador relacionandolos fotoperíodos con las neuronas Kiss (Gingerich et al, 2009).

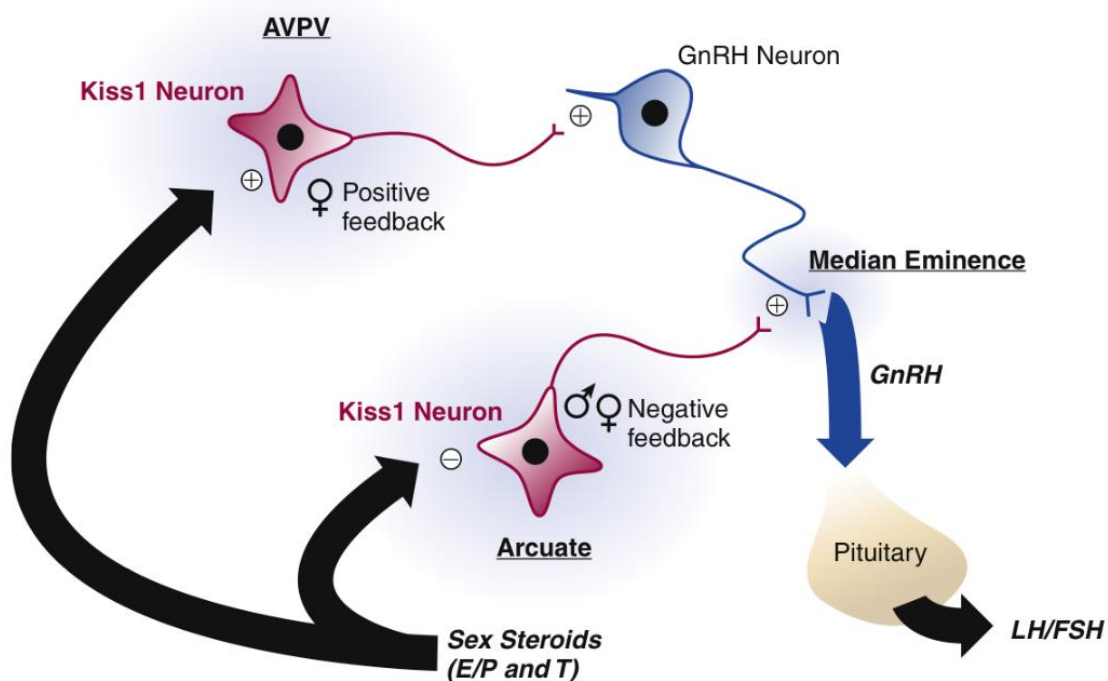


Figura 2: Papel de las kisspeptinas en la regulación de la secreción de GnRH y Gn mediada por esteroides sexuales (modificado de Gottsch et al, 2006)

Las neuronas Kiss expresan otros cotransmisores, entre los que se incluyen dinorfina, neurokinina B (NKB) y glutamato (Rometo et al, 2007; Goodman et al, 2007; Foradori et al, 2002; Goubillon et al, 2000; Pompolo et al, 2003), que también participan en la regulación de la secreción pulsátil de GnRH.

2. Nivel Hipofisario

Al igual que sucede a nivel hipotalámico, las kisseptinas también actúan a nivel hipofisario provocando la secreción de LH por acción directa sobre las células gonadotropas **(Richard et al, 2009)**. Tanto Kiss1 como Kiss1r se expresan en estas células de la hipófisis y están sometidas a regulación diferenciada por los esteroides sexuales **(Kinoshita et al, 2005; Richard et al, 2008; Smith et al, 2008b; Gutiérrez-Pascual et al, 2007)**. La presencia de Kiss1r en la hipófisis sugiere la acción de kisseptinas a este nivel modulando la secreción de Gn **(Smith et al, 2008)**. Estudios in vitro demuestran el aumento de la secreción de Gn a partir de fragmentos hipofisarios tratados con kisseptinas **(Gutiérrez-Pascual et al, 2007; Navarro et al, 2005; Suzuki et al, 2008)**. Así pues, existe un efecto dual de kisseptinas, a nivel hipotalámico e hipofisario, con el objetivo común de aumentar la secreción de Gn. La administración exógena continuada de kisseptinas, desensibilizan los receptores Kiss1r lo que produce disminución de la secreción de LH hipofisaria **(Seminara et al, 2007; Ramaswamy et al, 2007; Thompson et al, 2006)**. Por el contrario, la administración exógena intermitente produce pulsos de LH sin restricciones **(Tovar et al, 2006; Plant et al, 2006)**, de lo que se deduce que la eficacia de kisseptinas, en la liberación directa de LH hipofisaria, depende del carácter pulsátil de los estímulos, al igual que sucede con GnRH a nivel hipotalámico.

El control de la función ovárica lo realizan las gonadotropinas hipofisarias (LH y FSH), la prolactina y la gonadotropina coriónica humana (hCG). Las dos primeras se producen en las células basófilas de la adenohipófisis y tienen una estructura glucoproteica, con dos cadenas α y β . La cadena α es común a ambas, mientras que la β es específica de cada una de ellas, así como el componente glucídico. La acción biológica de Gn requiere de la asociación de ambas subunidades (**Bousfield et al, 2006**). Por otro lado, la frecuencia de pulsos de GnRH regula selectivamente la transcripción génica de las diferentes subunidades, de manera que a elevada frecuencia se favorece la expresión de la subunidad LH β y a baja frecuencia la expresión de la subunidad FSH β (**Haisenleder et al, 1991**). Asimismo, una elevada frecuencia de pulsos de GnRH favorece la liberación de LH y una baja frecuencia la secreción de FSH (**Spratt et al, 1987; Wildt et al, 1981; Gross et al, 1987**). LH y FSH se producen en la misma célula. En condiciones normales, ambas gonadotropinas presentan una secreción pulsátil en la mujer (**Filicori et al, 1986**). Dicha pulsatilidad comienza en principio sólo por la noche al aproximarse la pubertad y una vez pasada ésta, se mantiene a lo largo de las 24 horas, con picos cada hora y media o dos horas durante la fase folicular y cada 3 o 4 horas durante la fase lútea, con dependencia directa de la secreción de un decapeptido hipotalámico, GnRH. Además de su pulsatilidad ultradiana, ambas gonadotropinas presentan un perfil cíclico mensual con valores de FSH más elevados al final de la fase lútea y comienzo de la fase folicular, y con un pico marcado durante la etapa ovulatoria. LH presenta

también valores un poco más altos al final de la fase folicular seguidos de un pico periovulatorio de mayor magnitud que el de FSH y disminución durante la fase lútea. La supresión de la función ovárica, por climaterio o castración, aumentan LH y FSH, con predominio de la segunda y conservando su carácter de secreción pulsátil.

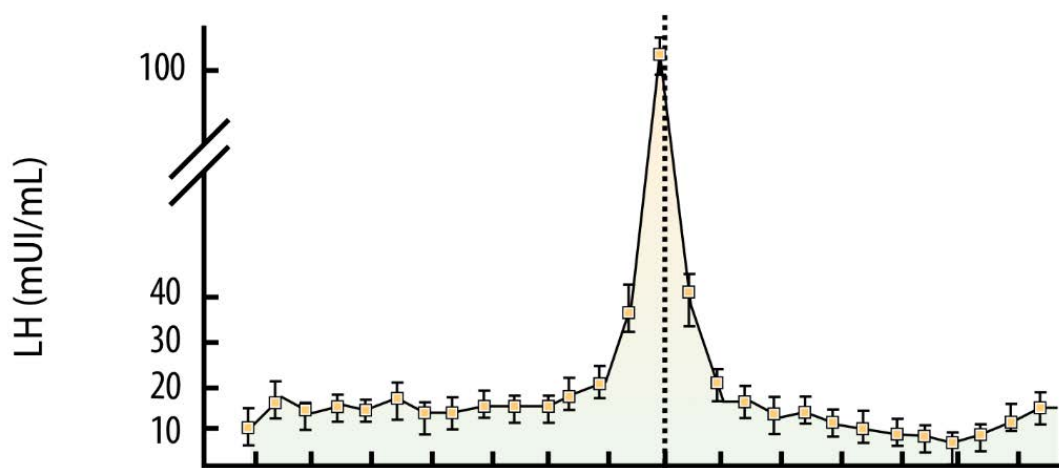


Figura 3: Niveles de LH a lo largo del ciclo menstrual (tomado de **Tresguerras JAF et al (2010)**. Fisiología Humana 4ª ed. *McGraw-Hill*)

El receptor para FSH se encuentra sólo en las células de la granulosa (CG). La respuesta de las células de la granulosa a la interacción de FSH con su receptor es variable. El receptor para LH, que es el mismo para hCG, es muy abundante en las células luteínicas, pero también está presente en las células de la teca y en las intersticiales, si bien en mucha menor cantidad. Aparece en las células de la granulosa cuando éstas han sido estimuladas por FSH.

Tanto los folículos primordiales como los primarios son insensibles a Gn y se desarrollan por efecto de factores locales intra ováricos. Al llegar la pubertad, FSH estimula el desarrollo folicular a la vez que induce la aromatización estrogénica y la síntesis de inhibina. El efecto de FSH sobre sus receptores en las células de la granulosa, induce desarrollo folicular y síntesis de E2 a partir de $\Delta 4$ sintetizada localmente bajo el estímulo de LH. Inicialmente, FSH interviene también en el proceso de reclutamiento, crecimiento y desarrollo del folículo dominante. En éste, los niveles aumentados de E2 fomentan la expresión de nuevos receptores para FSH, lo que le permite continuar su desarrollo aún en presencia de niveles cada vez más bajos de FSH, que producen la atresia de los otros folículos que no son tan sensibles. Esta reducción de FSH ocurre por el feed-back negativo de estrógenos e inhibina sobre la hipófisis.

La LH actúa a nivel del folículo maduro, generando una serie de eventos que desembocarán en la ovulación. Además, actuando sobre las células teca y granulosa maduras, las luteiniza transformando el folículo en cuerpo lúteo, el cual produce P4. La LH produce también la lisis del cúmulo oóforo y reanuda la maduración del oocito. En definitiva, la LH es responsable de la ovulación, la maduración del oocito y de la luteinización del folículo. La LH también interviene en la síntesis de E2, según la teoría de las dos gonadotropinas y dos células, pues se necesita para sintetizar $\Delta 4$ que pasará a las células de la granulosa donde experimentará en estas un proceso de aromatización. Las células de la granulosa carecen de las enzimas necesarias

para transformar P4 en $\Delta 4$, mientras que las células tecaless carecen de aromatasas. Se produce así una cooperación necesaria entre ambos tipos celulares y ambas gonadotropinas para dar lugar al E2. Además de estos mecanismos reguladores, en la mitad del ciclo aparece un pico secretor de ambas gonadotropinas (LH y FSH), que parece ser responsable de la ovulación y de la luteinización.

3. El Ovario

Después del 5º mes de vida fetal, el ovario presenta tres regiones perfectamente diferenciadas: una médula central, un córtex externo y un hilio interno en el punto de anclaje con el mesovario. La médula está compuesta por un conjunto de células heterogéneas y el córtex por células germinales (oocitos) rodeadas de complejos celulares inmersos en el estroma formando los folículos ováricos, recubiertos por epitelio germinal. El hilio contiene nervios, vasos sanguíneos y linfocitos, tejido conectivo de sostén y algunas células esteroideogénicas denominadas células hiliares. El córtex ovárico es la región más importante ya que en él se producen la mayoría de los cambios asociados con el funcionamiento normal de la gónada. En esta región destacan como estructuras fundamentales los folículos ováricos, cuya organización y componentes experimentan cambios paralelos a la diferenciación y desarrollo de los oocitos contenidos en su interior. Estos cambios guardan relación con la doble misión de los ovarios: 1) secreción de

hormonas femeninas una vez pasada la pubertad y 2) producción de gametos femeninos (óvulos) para su potencial fecundación (Tresguerres, 2010).

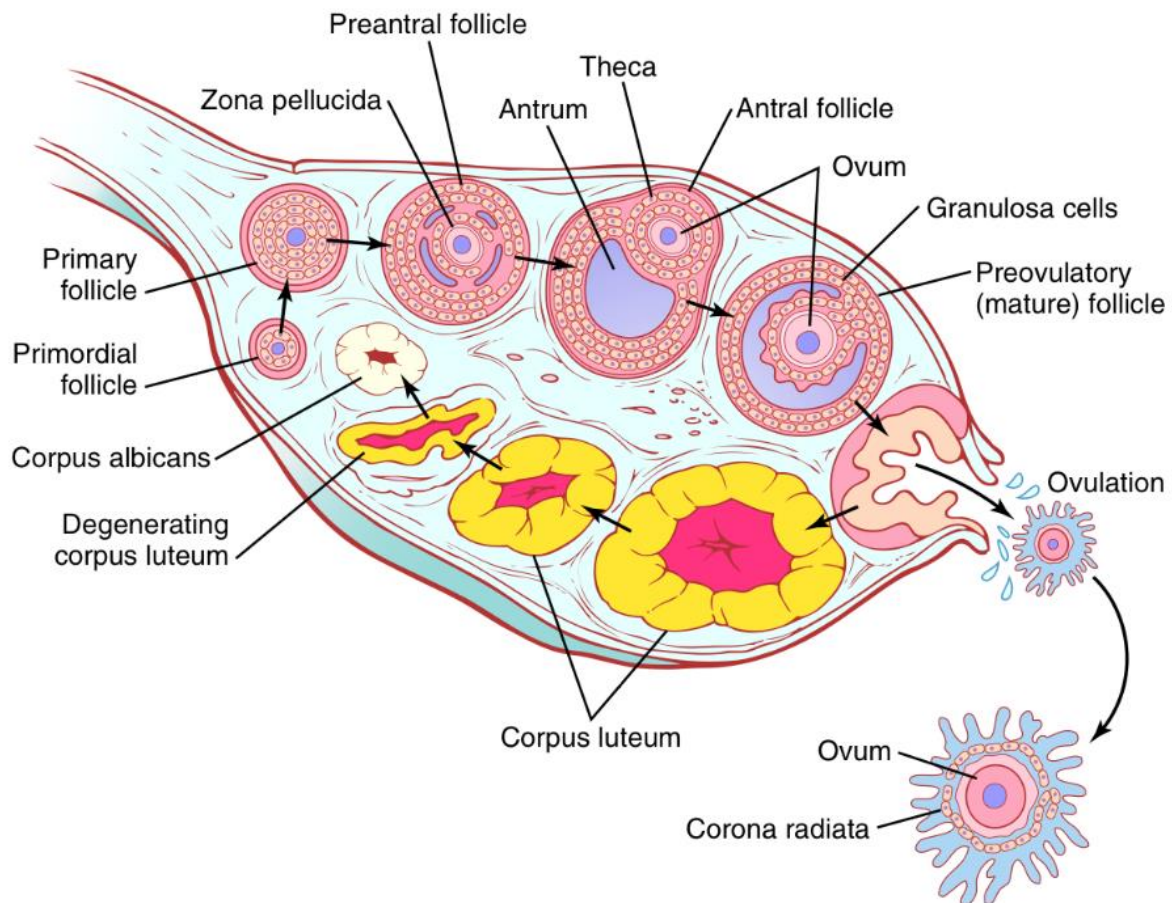


Figura 4: Estructura microscópica del ovario. Desarrollo folicular. Ovulación (tomado de Hall JE (2015). Guyton – Hall Textbook of Physiology 13ª ed. Ed. McGraw-Hill).

En el momento del nacimiento en los ovarios hay, aproximadamente, 2×10^6 folículos primordiales. Entre el nacimiento y la pubertad (a los 12 – 13 años) gran parte de dichos folículos primordiales sufren un proceso de atrofia de manera que tan sólo 4×10^5 gametos están presentes en el ovario de la

mujer al inicio de su vida fértil. De estos gametos, aproximadamente 400 tendrán la oportunidad de madurar por completo, en el período que se extiende desde la pubertad hasta la menopausia (entre los 45-50 años), pasando a las trompas de Falopio para ser potencialmente fecundados, en lo que representa el ciclo ovulatorio normal, mientras que el resto sufrirá un proceso de atresia.

3.1. Biosíntesis de Esteroides Sexuales

Las hormonas sexuales producidas en el ovario son fundamentalmente E2 y P4, aunque también se producen pequeñas cantidades de E1, $\Delta 4$, T. Los esteroides ováricos se producen, sobre todo, en las estructuras foliculares y en el cuerpo lúteo. Al igual que el resto de hormonas esteroides, todas derivan del colesterol; especialmente del procedente de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los principales lugares de producción de esteroides en el ovario son las células de la granulosa, teca y cuerpo lúteo. Tanto las células tecales como el cuerpo lúteo son capaces de sintetizar elevadas cantidades de andrógenos, a diferencia de las células granulosas. El último paso para la biosíntesis de los estrógenos es la aromatización a partir de la enzima aromatasa, presente en grandes cantidades en las células granulosas, por lo que éstas son capaces de transformar andrógenos en estrógenos. La "teoría de las dos células" defiende la necesidad de interacción entre las células de la teca interna y la granulosa para conseguir la biosíntesis de estrógenos.

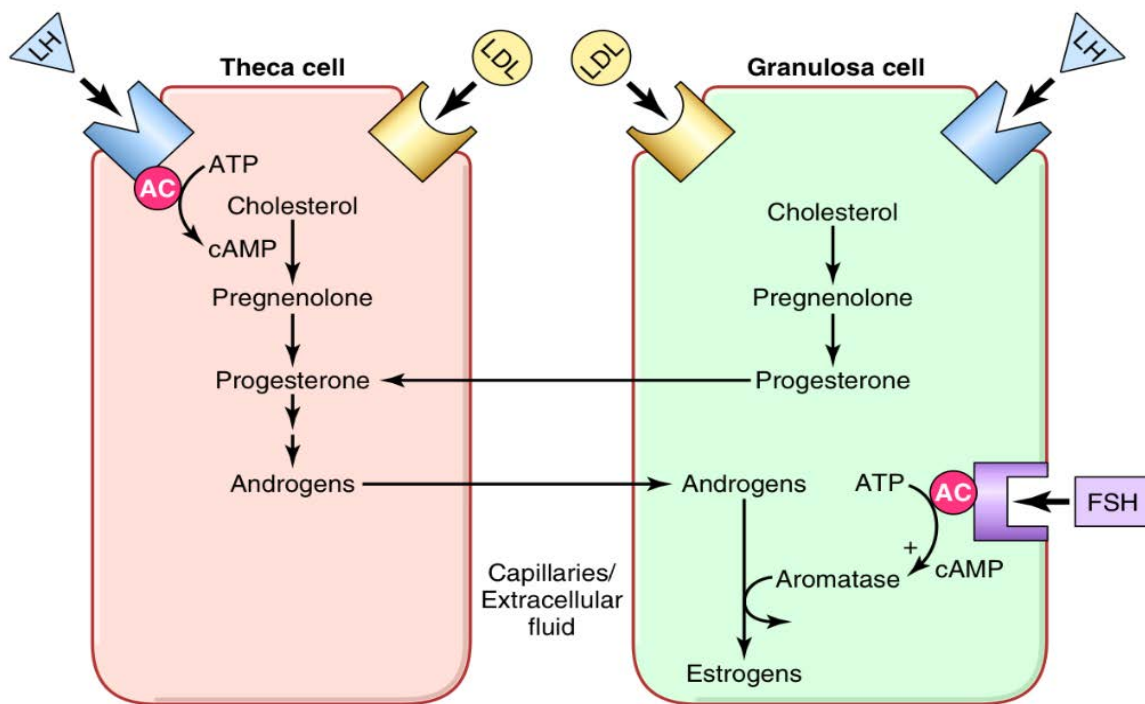


Figura 5: Teoría de las dos células (tomado de **Hall JE (2015)**. Guyton-Hall Textbook of Physiology 13ª ed. Ed. McGraw-Hill).

3.1.1. Estrógenos

El estrógeno más importante y potente secretado por el ovario es 17 β -estradiol (E2), que representa el 95% de la producción total de estrógenos foliculares, aunque también produce estrona (E1) en pequeñas cantidades. E1 procede sobretodo de la conversión extraglandular de $\Delta 4$ en los tejidos periféricos (especialmente en el tejido adiposo), llegando a representar el 10% del total de estrógenos de manera que a mayor cantidad de tejido adiposo mayores niveles plasmáticos de E1. A partir de la menopausia E1 representa el estrógeno dominante. El estrógeno más importante en la orina es estriol (E3), resultado del metabolismo de estrona (E1) y estradiol (E2). El número

con el que se identifican los distintos estrógenos se refiere a la cantidad de grupos hidroxilo (OH) laterales que contiene su molécula.

E2 es el estrógeno más potente (10 veces más potente que E1 y 80 veces más potente que E3) y las células de la capa granulosa producen entre 70 – 500 mg/día de E2, dependiendo de la fase del ciclo. También se produce E2 en el cerebro, endotelio vascular y placenta; asimismo, también en córtex adrenal y adipocitos, por conversión a partir de otras hormonas sexuales. La secreción de E2 es variable a lo largo del ciclo, con valores de alrededor de 30 pg/mL en la fase folicular temprana, que llegan hasta 300 pg/mL en la fase periovulatoria, para disminuir drásticamente en los dos o tres días siguientes a la ovulación y llegar de nuevo hasta los 200 pg/mL durante la fase lútea.

Las concentraciones típicas de E2 en las distintas fases del ciclo menstrual son:

- **Fase Folicular:** 30–60 pg/mL
- **Fase Preovulatoria:** 100–400 pg/mL (media 200 pg/mL)
- **Fase Lútea:** 20–150 pg/mL
- **Fase Menstrual:** <50 pg/mL
- **Perimenopausia:** variable
- **Post-menopausia:** <35 pg/mL

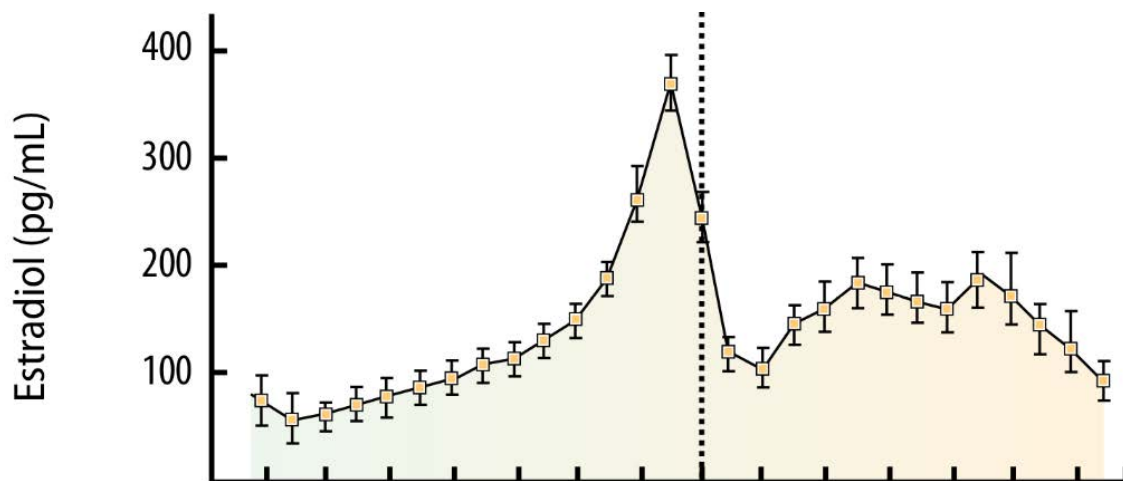


Figura 6: Niveles de estradiol a lo largo del ciclo menstrual (tomado de **Tresguerres JAF et al (2010)**. Fisiología Humana 4ª ed. *McGraw-Hill*)

En plasma, el 40% del E2 circula unido a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) que es el mismo transportador de T y 5 α -DHT, aunque con menos afinidad por E2 comparado con ellas. El 58% del E2 se une a la albúmina y entre el 2 y 3% circula en forma libre biológicamente activa.

3.1.2. Progestágenos

Durante la fase folicular del ciclo encontramos niveles plasmáticos de P4 aproximados de 0.5 ng/mL, procedentes tanto del folículo como de la suprarrenal. A partir de la ovulación, el cuerpo lúteo es el principal productor, produciendo un incremento marcado de sus concentraciones que alcanza de 10 a 40 veces los valores previos y llegando hasta 20 ng/ml. En plasma circula unida a la CBG (proteína transportadora de cortisol) y su principal ruta metabólica es por transformación a pregnandirol.

3.2. Acciones Biológicas

3.2.1. Estrógenos

Los estrógenos ejercen una gran variedad de acciones sobre diversos tejidos del organismo, pues se identifican receptores de estrógenos en prácticamente todos los tejidos del organismo **(Tresguerres et al, 2010)**. A partir de la pubertad estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos, lo que induce el crecimiento mamario, la distribución femenina característica de la grasa corporal (predominante alrededor de muslos y caderas) y el desarrollo de genitales internos y externos. En la menopausia se produce un incremento y redistribución del tejido adiposo, que cambia su distribución a un patrón central (abdominal) típicamente masculino.

El útero aumenta de tamaño con proliferación del endometrio. La mucosa vaginal experimenta un proceso de cornificación en sus células superficiales, que se enriquecen en glucógeno. El cuello uterino presenta una secreción mucosa, que aumenta y se hace muy filante en presencia de estrógenos adquiriendo un patrón de cristalización característico en forma de “helecho”, encaminado a facilitar el paso de los espermatozoides a través del moco cervical. También aumenta el tamaño de las trompas. El músculo uterino aumenta sus contracciones espontáneas, con lo que se incrementa la excitabilidad en respuesta al estímulo de la oxitocina. Sobre la mama estimulan la proliferación de los conductos galactóforos. A

nivel genitourinario mantienen la integridad estructural del uroepitelio vesical y de las células epiteliales vaginales, así como el tono del esfínter uretral.

Sobre el hipotálamo modulan la secreción de LHRH y DA con lo que disminuyen los niveles de Gn y se estimula la producción de PRL. También estimulan la aparición de receptores para FSH en el folículo y sensibilizan la hipófisis al efecto de GnRH.

Regulan el crecimiento de los huesos largos, pero cierran los cartílagos de conjunción por lo que a largo plazo detienen el crecimiento. También estimulan el anabolismo y actúan sobre los huesos facilitando su mineralización, produciendo efectos osteogénicos por antagonismo de PTH e inhibición de la función osteoclástica.

Sobre los vasos sanguíneos modulan flujos iónicos, receptores y la capacidad proliferativa del músculo liso. También regulan a la alza los fenómenos vasoactivos dependientes de endotelio, por aumento de la actividad NOs que se traduce en mayor producción de NO.

Sobre el perfil lipídico disminuyen los niveles plasmáticos de LDL, apo B y Lp (a) e incrementando HDL, apo A y TGs. Estos efectos no se producen con la administración transdermal de estrógenos.

Sobre el metabolismo hidrocarbonado actúan mejorando la sensibilidad a la insulina (a bajas concentraciones) o perjudicándola (a elevadas concentraciones).

A nivel renal aumentan la retención de Na y agua, aumentando el volumen del compartimento extracelular y disminuyendo el compartimento vascular, lo que predispone a la formación de edemas en caso de hiperestronismo.

En el sistema nervioso tienen efectos neurogénicos y neuroprotectores. A nivel digestivo reducen la motilidad intestinal y aumentan la absorción. La ingesta de alcohol aumenta los niveles de E2, que a su vez aumenta los niveles de SHBG. Sobre el sistema de la coagulación los estrógenos administrados p.o. tiene efectos procoagulantes, enmascarando la existencia de trombofilias. A nivel cutáneo mantienen la integridad estructural de la piel por aumento de la síntesis de colágeno. También tienen efectos inmunológicos y contribuyen a la salud bucodental.

3.2.2. Progesterona

La P4 es secretada por el cuerpo lúteo durante la segunda parte del ciclo menstrual. Existen receptores, sobre todo, en útero, endometrio y mama. Actúa, principalmente, sobre el endometrio previamente estimulado por E2 durante la primera fase del ciclo (fase proliferativa) a fin de prepararlo para la nidación y el embarazo al inducir la aparición de un endometrio secretor desarrollando glándulas endometriales que producen una secreción rica en

carbohidratos (leche uterina). P4, al contrario que E2, disminuye la amplitud y frecuencia de las contracciones uterinas y reduce su sensibilidad al estímulo contráctil de OT. Transforma el moco cervical disminuyendo su secreción y haciéndola más espesa y viscosa, con lo cual impide la entrada de los espermatozoides en el útero. P4 disminuye la frecuencia de pulsos de LH, sin afectar a FSH.

Las acciones biológicas de P4 también afectan a otros órganos y sistemas corporales, al contribuir al control glucémico, la adecuada oxigenación celular y el mantenimiento de los niveles de Cu y Zn. También contribuye a reforzar la función de las hormonas tiroideas en apoyo a la termogénesis, pues P4 y sus metabolitos tienen acción termogénica incrementando la temperatura corporal, lo que en la clínica se utiliza como indicador de que se ha producido la ovulación. Además de en mama y útero, también se localizan receptores de P4 en SNC, hueso, leucocitos, pulmón y colon. Entre las acciones no reproductoras de P4 destacan sus efectos a nivel renal (antagonizando competitivamente la aldosterona y atenuando los efectos de ATII), neuronal (como agonista GABA) y respiratorio (aumentando la respuesta ventilatoria al CO₂). Algunos de los síntomas que se producen en respuesta al déficit de P4 son: retención de líquidos, irritabilidad, insomnio, infertilidad con baja probabilidad de embarazo, menorragia y aumento de síntomas premenstruales.

3.3. Factores Intraováricos

Independientemente del papel central desempeñado por las Gn y los esteroides sexuales, el destino variable de los folículos dentro de mismo ovario, sugiere la existencia de sistemas moduladores intraováricos adicionales (**Franchimont & Channing, 1981**). Teniendo esto en cuenta, es más que probable la existencia de un sistema *in situ* de “regulación fina” de la acción de las Gn, teniendo en cuenta las diferencias observadas en la velocidad y grado de crecimiento de los folículos ováricos.

Inhibina es un péptido producido, fundamentalmente, en las células de la granulosa de manera que a mayor tamaño folicular mayor producción; no obstante, también se sintetiza en las células luteínicas. Su estructura es dimérica, con dos subunidades α y β diferentes (**Burger et al, 1988**) y distinguiéndose dos formas de la subunidad β que, a su vez, permiten diferenciar dos clases de inhibinas: inhibina A (α - β A) e inhibina B (α - β B). En los folículos ováricos grandes predomina la inhibina A que fluctúa durante el ciclo menstrual de manera que sus niveles plasmáticos son más altos cuanto mayor número de folículos grandes existen. Estimula la producción de andrógenos por las células tecales y frena intensamente la proliferación celular ovárica por *feed-back* negativo sobre la secreción de FSH (**Ying, 1988**). La concentración plasmática de inhibina B aumenta rápidamente el día que FSH aumenta entre dos ciclos, permaneciendo elevada durante varios días para luego disminuir progresivamente a lo largo de la fase folicular del ciclo. Durante la fase lútea, tras un pequeño aumento producido después del pico

ovulatorio de gonadotropinas, bajan los niveles de inhibina B. Por el contrario, inhibina A aumenta solo en la última parte de la fase follicular y sus niveles son máximos a mitad de la fase lútea **(Groome et al, 1996)**. El diferente comportamiento de ambas inhibinas (A y B), durante el ciclo menstrual, sugiere que cada una de ellas desempeña cometidos fisiológicos diferentes.

Activina presenta acciones opuestas a inhibina, estimulando la síntesis y liberación de FSH hipofisaria **(Ying, 1988)**. En las fases iniciales del desarrollo folicular hay más activina, cuyos niveles disminuyen a medida que aumenta el tamaño folicular, al mismo tiempo que aumentan las secreciones de inhibina y folistatina. Participa en la regulación gonadotropa actuando a nivel hipofisario o bien directamente sobre el ovario de forma paracrina **(Hsueh et al, 1987; Hillier et al, 1991)**. Mantiene el folículo inmaduro durante el período de baja producción de FSH, producido por inhibina, y disminuye la producción de progesterona por las células granulosas maduras de los folículos preovulatorios **(Miro et al, 1991)**.

Folistatina tiene acciones similares a inhibina, fijándose a la molécula de activina y disminuyendo la acción biológica de esta **(Nakamura et al, 1990; Nakatani et al, 1991; Miro & Hillier, 1996)**. Su presencia en los folículos preovulatorios **(Nakatani et al, 1991)** refuerzan la idea de que los procesos de maduración y luteinización requieren del bloqueo de activina.

El inhibidor de la maduración de los oocitos (OMI) es una sustancia presente en el folículo y responsable del bloqueo madurativo de los oocitos **(Channing, 1979)**. Es una mezcla de sustancias que incluye péptidos relacionados con la familia del TGF- β , hipoxantina y AMP cíclico, que son producidos en las células granulosas del cúmulo oóforo. Al deshacerse el cúmulo, por efecto de las Gn, se impide su actuación permitiendo así la maduración del oocito.

Los niveles de IGF-I ovárico se relacionan con los niveles de GH circulante, de la que son dependientes y, a pesar de que la concentración de IGF-I en el fluido folicular excede la encontrada en suero, existen controversias respecto al lugar en que se sintetiza y su control. El IGF-I producido por las células de la granulosa **(Hernández et al, 1989; Oliver et al, 1989)** difunde al espacio extracelular, fijándose a receptores específicos de membrana localizados en las mismas células granulosas **(Adashi et al, 1990; Davoren et al, 1986)** y en células tecales-intersticiales **(Cara et al, 1990; Hernández et al, 1988)** para desempeñar efectos autocrinos y paracrinos. Existe relación entre el aumento de biodisponibilidad de IGF-1 en el líquido folicular y la selección del folículo dominante **(Fortune et al, 2001; Ginther et al, 2001)**.

El factor de crecimiento epidérmico (EFG) es un péptido que puede sintetizarse por el ovario y presenta analogías con el factor de crecimiento transformante – alfa (TGF- α). Se ha detectado en el fluido folicular y en cultivos de células tecales. Inhibe algunas acciones de la FSH como la

inducción de receptores para LH y la síntesis de estrógenos, además de disminuir la secreción de inhibina. Por otro lado, aumenta el número de receptores de FSH en las células teca. En estas mismas células, inhibe la respuesta androgénica al estímulo con LH. La acción más notable de EGF es su capacidad mitogénica de las células granulosas (Vlodavsky et al, 1978; Jones et al, 1982; Knecht & Catt, 1983).

4. El Ciclo Menstrual

Desde el comienzo de la pubertad, y hasta la menopausia, el ovario produce una serie de secreciones hormonales cíclicas (esteroides ováricos) que, mediante su acción sobre varios órganos de la economía, dan lugar al ciclo menstrual. Como hecho más importante de estos ciclos cabe destacar la liberación de un óvulo fecundable aproximadamente cada mes. No obstante, el fenómeno macroscópico más evidente es el sangrado menstrual, que aparece con la misma periodicidad como consecuencia de la acción coordinada hormonal ovárica sobre el endometrio uterino.

A efectos prácticos, el ciclo menstrual se puede considerar dual o bifásico, al distinguirse dos fases que se producen sincrónicamente y avanzan al mismo tiempo representando, respectivamente, los ciclos ovárico y uterino (endometrial). Los esteroides ováricos actúan sobre otras estructuras del tracto reproductor, si bien con efectos menos evidentes. Por tanto, también existe un proceso cíclico en trompas, vagina, vulva y mamas, en función de los cambios hormonales periódicos que produce el ovario.



Figura 7: Fases del ciclo menstrual.

4.1. Fases de Ciclo Menstrual

4.1.1. Fase Folicular o Proliferativa (1ª Fase)

Esta fase se subdivide, a su vez, en las siguientes:

- Fase folicular temprana o menstrual (días 1º a 4º)
- Fase folicular media (días 5º a 7º)
- Fase folicular tardía (días 8º a 12º)
- Fase ovulatoria (días 13º a 14º)

La fase menstrual representa el comienzo del ciclo (dada la facilidad para determinar el día 1º), debutando con el inicio del sangrado (regla), que en realidad se corresponde con la terminación del ciclo precedente. Tras la menstruación, la atención se centra en el desarrollo de los folículos

primordiales, cada uno de los cuales consta de un oocito rodeado de una capa de células granulosas, distinguiéndose dos tiempos en el proceso; una fase inicial independiente de Gn y una fase final dependiente de FSH y LH.

El aumento de FSH estimula el reclutamiento y crecimiento de una cohorte de folículos primordiales. El número de folículos que comienzan el crecimiento en cada ciclo depende del tamaño del “pool” residual de folículos inactivos **(McGee et al, 2000)**. En el proceso de reclutamiento folicular desempeñan un papel fundamental las Gn hipofisarias, ya que se necesitan niveles elevados de FSH junto a niveles permisivos de LH para que este se produzca. Como consecuencia de la disminución de los niveles de Gn tiene lugar la selección del folículo dominante (aquel con mayor sensibilidad a FSH), produciendo atresia simultánea del resto por aumento local de andrógenos. En el folículo seleccionado se distinguen dos capas importantes: 1) la teca, que produce andrógenos y cuyo desarrollo depende de LH y 2) la granulosa cuyo desarrollo depende de FSH y del ambiente estrogénico. La granulosa posee actividad enzimática aromatasa que produce E2 a partir de los andrógenos tecales. En caso de aumento excesivo de andrógenos (ambiente androgénico) se produce atresia de la granulosa. Entre los días 5º a 7º del ciclo, los niveles de E2 aumentan, lo que significa que se está produciendo la selección del folículo dominante. El aumento de E2 e inhibina, produce feed-back negativo sobre la síntesis hipofisaria de FSH, cuya disminución frena el desarrollo del resto de folículos. En torno al día 14º del ciclo se completa el paso de folículo primordial a secundario. FSH induce la

formación de receptores para LH en las células de la granulosa y el mismo folículo desencadena su estímulo ovulatorio aumentando los niveles de E₂, que deben superar un umbral mínimo y mantenerse aumentados por encima durante 3 días aproximadamente. El pico máximo de secreción de E₂ se alcanza en este momento **(Strauss & Williams, 2009)** y 24 – 48 h después del mismo se produce el pico de LH y FSH, que a su vez alcanza valores máximos 16 - 24 h antes de la ovulación. El endometrio tiene características proliferativas. El moco cervical es filante, y fluído.

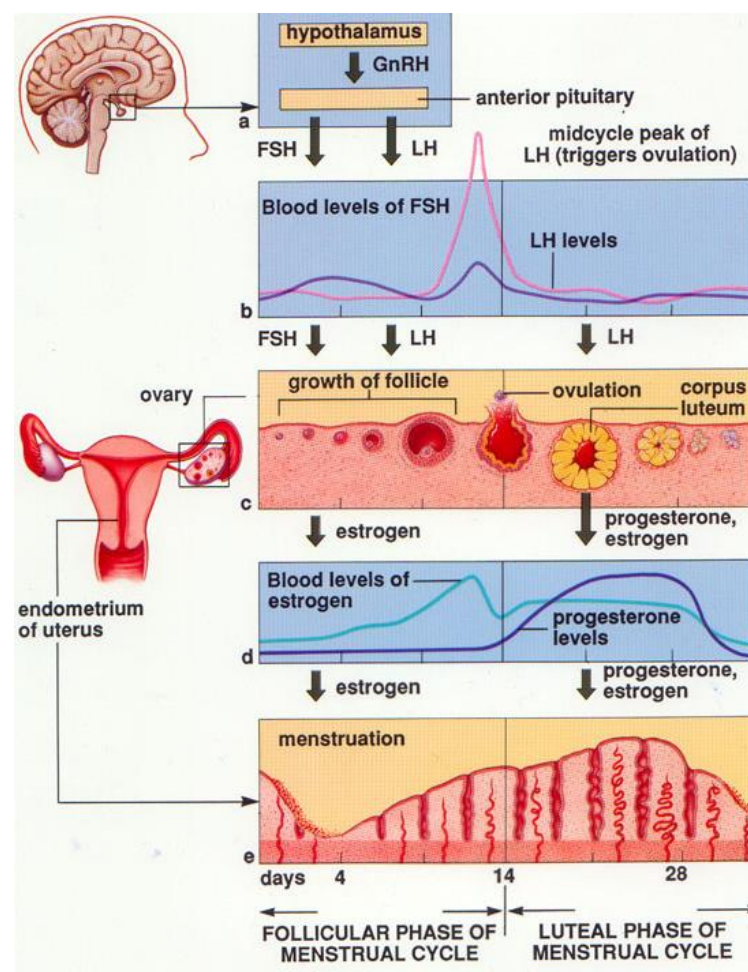


Figura 8: Visión integrada de los cambios que suceden durante el ciclo menstrual.

El pico de LH reanuda el desarrollo folicular y luteiniza la granulosa. A medida que avanza el proceso de luteinización, aumenta la producción de P4 que ejerce feed-back negativo sobre la hipófisis para frenar el aumento de LH. Asimismo, se activan enzimas proteolíticas responsables de digerir la pared folicular y liberar el óvulo (**Espey & Lipner, 1994**), con la capa de células granulosas que le rodea, al peritoneo adyacente al orificio de entrada a las trompas de Falopio, donde es entonces capturado hacia el interior de las trompas por la acción ciliar de las fimbrias. Una vez que se ha producido la ovulación, disminuyen los niveles de estrógenos y empiezan a aumentar lentamente los niveles de progesterona. En esta fase el endometrio alcanza su máxima proliferación, comenzando los primeros signos de transformación secretora. El moco cervical alcanza su máxima filancia y fluidez, cristalizando en forma de “helecho”. La temperatura basal presenta un nadir.

4.1.2. Fase Luteínica o Secretora (2ª Fase)

Esta fase se subdivide a su vez en las siguientes:

- Fase luteínica inicial (días 15º a 21º)
- Fase luteínica media (días 22º a 24º)
- Fase luteínica tardía o luteolítica (días 25º a 28º)

Tras la ovulación, el folículo se colapsa y se convierte en cuerpo lúteo. Esta fase tiene una duración fija de 13–15 días. Después de la ruptura folicular se forma el cuerpo lúteo por transformación de las células de la granulosa interna y la teca, en un proceso dependiente de LH. Una hormona presente en el líquido folicular, el factor inhibidor de la luteinización, mantiene

frenado el proceso hasta después de producirse la ovulación. Por este motivo, no se desarrolla cuerpo lúteo a partir de un folículo que no ovula. El cuerpo lúteo produce E y P4 (sobretudo), que ejercen *feed-back* negativo sobre el hipotálamo, disminuyendo la frecuencia de pulsos de GnRH (**Van Vugt et al, 1984**) y sobre la adenohipófisis, manteniendo bajos niveles de LH y FSH. Asimismo las células luteínicas secretan inhibina que contribuye a mantener frenada la secreción de FSH. El endometrio tiene características secretoras, llegando a tener un espesor de 5-6 mm, para permitir el anidamiento del huevo en caso de fecundación. El moco cervical es espeso, no cristalizante, no filante y con dificultad para ser penetrado por los los espermatozoides. El cuerpo lúteo degenera de forma progresiva hasta terminar de involucionar por completo el día 26º del ciclo, aproximadamente dos días antes del comienzo de la menstruación (**Morales et al, 2000; Stouffer, 1996**), quedando reducido a una cicatriz blanquecina denominada *corpus albicans*, en caso de no producirse fecundación, en cuyo caso la rápida producción de hCG por el trofoblasto embrionario (precursor de la placenta) transforma el cuerpo lúteo menstrual en un cuerpo lúteo gravídico, prolongando y aumentando las secreciones hormonales, sobre todo progesterona, necesarias para el mantenimiento del embarazo en sus fases iniciales. Llegados a este punto, la falta de E, P4 e inhibina no pueden mantener el freno hipofisario de Gn, produciéndose entonces el desprendimiento de la mucosa endometrial y el inicio del flujo menstrual, a la vez que se reanuda la secreción de FSH y, unos días más tarde, de LH (**Vermesh, 1987**).

4.2. El Ciclo Menstrual Normal

A efectos prácticos, el ciclo menstrual comprende el período de tiempo transcurrido desde el primer día de hemorragia de la última menstruación hasta el primer día de hemorragia de la siguiente. La menstruación, a su vez, consiste en la descamación fisiológica periódica de la mucosa endometrial que recubre la cavidad del cuerpo uterino, y que a lo largo del ciclo menstrual de la mujer, experimenta cambios morfológicos desencadenados por efecto de los esteroides ováricos.

La duración del ciclo menstrual normal es de 28 ± 7 días (**Treolar et al, 1967; Vollman, 1977; Presser, 1974**), con 10 – 13 ciclos al año, duración del sangrado de 2 a 8 días y cantidad de flujo menstrual de 30 a 80 mL por ciclo (**Hallberg et al, 1966**). Esta situación se conoce como ciclo regular o eumenorrea y aunque el ciclo de 28 días se considera el patrón “normal”, solo el 15% de los ciclos en edad reproductiva tienen esa duración, menos del 0,5% de las mujeres tienen ciclos de duración inferior a 21 días y menos del 1% superior a 35 días. El intervalo de tiempo entre dos menstruaciones puede fluctuar de 21 a 35 días, considerándose normal en adolescentes, una duración media del ciclo de 32 a 33 días.

4.3. Alteraciones del Ciclo Menstrual

Desde el punto de vista clínico, la normalidad del ciclo menstrual se define por tres parámetros: duración, intensidad e intervalo. La variación de cualquiera de ellos puede dar lugar a diferentes alteraciones menstruales, tanto por exceso como por defecto.

En general, el sangrado menstrual anormal se define por:

- Intervalo inferior a 21 días o mayor de 35 días.
- Duración menor de 2 días o mayor de 7 días.
- Flujo menor de 5 mL/ciclo o mayor de 80 mL/ciclo.
- Sangrado intermenstrual (*sppotting*)
- Sangrado post-coital.

4.3.1. Alteraciones por Exceso

4.3.1.1. Polimenorrea (Ciclo Corto):

Intervalo de tiempo entre dos menstruaciones inferior a 21 días.

4.3.1.2. Hipermenorrea o Menorragia (Sangrado Excesivo):

Cantidad de fluido menstrual superior a 80 mL/ ciclo con necesidad de más de 6 tampones/compresas llenos por día.

4.3.1.3. Metrorragia (Sangrado Irregular):

Aumento de la cantidad y/o duración del sangrado con intervalo normal entre dos menstruaciones.

4.3.2. Alteraciones por Defecto

4.3.2.1. Oligomenorrea (Ciclo Largo):

Aparición de 3–6 ciclos menstruales/ año con intervalo de tiempo entre ellos superior a 35 días.

4.3.2.2. Amenorrea (Ausencia de Sangrado):

a. Primaria: Ausencia de períodos menstruales a la edad de 16 años; es decir, hasta ese momento nunca se ha sangrado.

b. Secundaria: Cese de los sangrados menstruales igual o superior a 3 meses consecutivos (90 días) tras la menarquia normal.

C. Fisiología de Leptina

La leptina es un péptido descubierto por **Zhang et al (1994)**, a partir del aislamiento del gen *ob* en el tejido adiposo. Los adipocitos son su principal fuente de producción; no obstante, también se expresa en otras localizaciones entre las que se incluyen: la placenta, la mama, el ovario, la hipófisis, el estómago, el tejido linfático, el músculo esquelético, el epitelio mamario, la placenta y el cerebro (**Margertit et al, 2002; Dagogo-Jack, 2015**).

1. Leptina y Balance Energético

La principal función de leptina es regular el peso corporal y la homeostasis energética del organismo mediante el envío de señales a los núcleos hipotalámicos que participan en el control de las reservas energéticas, contribuyendo con ello a la reducción de la ingesta de alimento (**Dalamaga et al, 2013; Park & Ahima, 2014**). Dichas señales informan al cerebro del estado de los depósitos grasos, tanto en cantidad como en estabilidad, siendo la intensidad de las mismas directamente proporcional a la concentración de leptina que a su vez, está influenciada por el estado nutricional (**Wauters et al, 2000; Baratta, 2002; Myers et al. 2008**). Las señales originadas en las regiones cerebrales sensibles a leptina, influyen en las funciones neuroendocrinas, aferencias autonómicas y conductas relacionadas con la ingesta de alimento (**Korner et al. 1999, 2001; Korner & Aronne, 2003**). Las señales mediadas por leptina representan el epicentro de

un entramado de circuitos neuronales que participan en la regulación del peso corporal a través de la integración de señales a corto (glucosa, hormonas gastro-intestinales) y largo plazo (leptina, insulina, ácidos grasos libres), relacionadas con la homeostasis energética (**Korner et al. 1999, 2001, Schwartz et al. 2000, Korner & Aronne 2003**). El papel fundamental de este sistema es la protección del organismo frente a pérdidas de tejido adiposo que pudieran llegar a repercutir negativamente la capacidad reproductora, la fertilidad y/o la supervivencia del individuo (**Rosenbaum & Leibel 1998**). Así pues, la leptina representa un sistema orientado a la conservación de los depósitos de grasa corporal, actuando en primera instancia a nivel hipotalámico como agente regulador de la saciedad y del hambre reduciendo la ingesta de nutrientes.

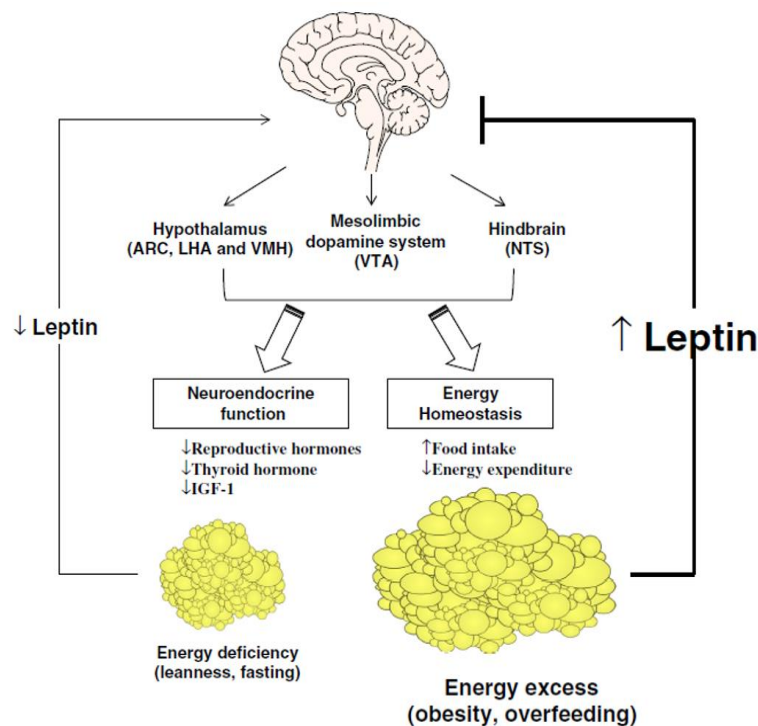


Figura 9: Leptina y regulación del balance energético (**Park & Ahima, 2014**).

El principal papel fisiológico de la leptina es su acción lipostática, produciéndose por los adipocitos en respuesta al aumento de las reservas grasas e informando al cerebro con la intención de detener la ingesta y aumentar el gasto energético. Asimismo, estimula la oxidación de ácidos grasos, lo que justifica las pérdidas de masa grasa observadas en animales tratados experimentalmente con leptina. Por otro lado, la disminución de las reservas grasas tiene como consecuencia la reducción de las concentraciones plasmáticas de leptina, que a su vez invitan a retomar la ingesta de alimento y favorecer la disminución del gasto energético **(Dagogo-Jack, 2015)**.

2. Mecanismo de Acción de Leptina

La leptina ejerce sus acciones por interacción con sus receptores (LepR) localizados en el sistema nervioso central (SNC). En humanos, se distinguen cuatro isoformas del receptor de leptina. El principal subtipo es una isoforma larga que se expresa abundantemente en el hipotálamo **(Kelesidis et al, 2010)**. Una isoforma corta del receptor facilita el paso de leptina a través de la barrera hemato-encefálica (BHE) **(Bjorbaek et al, 1998)**. La activación de la vía de señalización JAK2-STAT3 es clave en el papel de la leptina como hormona reguladora de la homeostasis energética del organismo **(Bates et al, 2003; Dardeno et al, 2010)**. La leptina penetra en el cerebro a nivel de la eminencia media para influir en la pulsatilidad de GnRH, por interacción con los receptores localizados en las neuronas productoras de NPY y POMC. La leptina también actúa sobre la función reproductora mediante un efecto

periférico modulando la señal glucosa por el SNC. A nivel del SNC, la leptina posee receptores a nivel hipotalámico y en los plexos coroideos. El receptor de leptina esta presente en el cuerpo de las neuronas productoras de NPY (neuropéptido Y), CART (transcripto relacionado con cocaína y anfetamina), POMC (pro-opio-melano-cortina) y AgRP (transcripto relacionado con el gen agouti); todos ellos mediadores de la acción central de la leptina **(Bouret, 2010)**. También se han localizado receptores de leptina en los ovarios, lo que posibilita acciones directas a este nivel.

3. Determinantes de la Secreción de Leptina

Los niveles de leptina muestran un patrón circadiano con valores máximos por la noche y mínimos al final de la tarde **(Sinha et al, 1996a)**. En principio, este patrón se relaciona más con las ingestas de alimentos realizadas a lo largo del día, que con un ritmo de secreción propiamente dicho **(Schoeller et al, 1997)**. La hormona leptina se encuentra circulando en forma libre o bien ligada a su principal proteína de transporte: el receptor soluble de leptina **(Sinha et al, 1996b; Houseknecht et al, 1996; Landt et al, 2000; Diamond et al, 2000; Wu et al, 2002)**. La determinación de los niveles plasmáticos de leptina, en ayunas, son estables y reproducibles, tanto en sujetos delgados como obesos de ambos sexos **(Liu et al, 1999)**, con una variabilidad diaria máxima aproximada del 20% en personas sanas con peso corporal estable. Los niveles de leptina se relacionan directamente con la cantidad de grasa corporal total que, a su vez, refleja el estado de los depósitos

que permiten la obtención de energía a largo plazo. Asimismo, los niveles de leptina fluctúan en relación con las variaciones de la ingesta calórica, observándose un marcado descenso en situaciones de déficit energético **(Considine et al, 1996; Chan et al, 2003)**.

Los principales factores fisiológicos determinantes de los niveles plasmáticos de leptina son:

3.1. Género

La relación de los niveles plasmáticos de leptina entre hombres y mujeres es de 3:1 e incluso mayor **(Considine et al, 1996; Dagogo-Jack et al, 1996; Ostlund et al, 1996)**. Este dimorfismo sexual se debe al efecto diferenciado que ejercen los andrógenos y los estrógenos sobre la producción de leptina **(Nader et al, 1977)**. Esto es evidente desde etapas muy tempranas del desarrollo, pues desde el nacimiento las niñas presentan valores de leptina significativamente más altos **(Tennekoon et al, 2014)**, programados durante la etapa intrauterina. Por el contrario, tras la menopausia y en relación con el hipoestronismo característico de esta etapa, se produce el descenso de las cifras de leptina en la mujer **(Rosembaum et al, 1996)**. Los bajos niveles de leptina, observados en hombres, resultan de la inhibición de su síntesis producida por la testosterona, unido al menor porcentaje de grasa que estos presentan comparados con mujeres **(Jockenhovel et al, 1997; Elbers et al, 1997; Mooradian et al, 1997; Nader et al, 1977; Castracane et al, 1998)**. A diferencia de los estrógenos, la progesterona disminuye los

niveles de leptina debido al efecto pro-androgénico asociado a esta hormona. Esto justifica el efecto neutral ejercido por los anticonceptivos orales combinados (a base de estrógenos y progestágenos), sobre la síntesis de leptina **(Nader et al, 1977)**.

3.2. Grasa Corporal

En condiciones normales, los niveles plasmáticos de leptina correlacionan fielmente con las depósitos de grasa corporal, si bien, durante la etapa intrauterina, los adipocitos no representan la principal fuente de leptina **(Koistinen et al, 1997)**, siendo la placenta y el endometrio los principales reponsables de su producción en esta fase del desarrollo **(Ogden et al, 2014; Masuzaki et al, 1997; Mise et al, 1998; Lappas et al, 2005; Kitawaki et al, 2000)**. El tejido adiposo blanco subcutáneo produce más leptina que la grasa visceral o el tejido adiposo pardo **(Hube et al, 1996; Oliver et al, 2001)**. El mecanismo de secreción de leptina está regulado por la vía de la hexosamina, cuyo producto final, la UDP-N-acetil-glucosamina, representa la señal clave para la secreción **(Mueller et al, 1998; Patel et al, 1998; Rossetti, 2000)**.

Las personas obesas presentan hiperleptinemia relativa al compararlas con personas delgadas **(Lonnqvist et al, 1995; Hamilton et al, 1995; Considine et al, 1996; Dagogo-Jack et al, 1996; Schwartz et al, 1996)** y tienen, en general, mayores niveles plasmáticos de leptina que los delgados **(Considine et al, 1996; Dagogo-Jack et al, 1996; Rosembaum et al, 1996)**. La

relación observada es dinámica, de manera que las variaciones de peso a corto plazo producen cambios de la concentración de leptina en el mismo sentido. La hiperleptinemia observada en obesos se asocia con aumento de la expresión adipocitaria de leptina (**Lonnqvist et al, 1995; Hamilton et al, 1995**) lo que convierte a la obesidad en un estado de resistencia a leptina (**Chen et al, 1996; Lahlou et al, 2000**) en el cual se ha demostrado la afectación de la respuesta central a la leptina (**Schwartz et al, 1996; Caro et al, 1996; Zlokovic et al, 2000; Page-Wilson et al, 2013**).

3.3. Peso Corporal

La leptina no solo funciona como “adipostato” sino también como protector activo de la homeostasis energética del organismo al interactuar con los sitios integradores a nivel central, especialmente durante los períodos de restricción calórica o inanición. Durante las primeras semanas post-parto se detecta la presencia de pequeñas cantidades de leptina en la leche materna (**Brunner et al, 2014**) cuya función es, entre otras, actuar como señal reguladora de la saciedad y de la frecuencia de las tomas en el recién nacido (**Casabiell et al, 1997; Matarese, 2000**). La pérdida de peso corporal correlaciona directamente, y a veces exageradamente, con el descenso de los niveles plasmáticos de leptina. En el estudio de **Rosembaum et al (1997)**, la pérdida del 10% de peso corporal se tradujo en una disminución del 30% en los niveles plasmáticos de leptina. Esta pérdida de peso implicó, a su vez, otras respuestas neuro-endocrinas y metabólicas entre las que se encontraron: inhibición de la secreción de gonadotropinas hipofisarias, activación de eje

HT-HP-Suprarrenal, disregulación de hormonas tiroideas y disminución del gasto energético (**Rosembaum et al, 1997; Leibel et al, 1995**). La disminución de leptina, secundaria a pérdida de peso, representa la señal neuro-endocrina del déficit energético a nivel central. Asimismo, este descenso de leptina desinhibe el apetito y estimula la ingesta de alimento con objeto de recuperar el peso perdido. Entre las adaptaciones endocrinas que se producen en respuesta a la pérdida extrema de peso, se incluyen, entre otras: la supresión de los niveles de leptina, amenorrea hipotalámica funcional, resistencia a la GH – con descenso de la producción de IGF-1 – e hipercortisolemia (**Grinspoon et al, 1996; Misra & Klibanski, 2014**). El tratamiento con leptina humana recombinante revierte los cambios neuroendocrinos inducidos por la pérdida de peso (**Licinio et al, 2004; Rosembaum et al, 2002**), no obstante; los cambios de peso secundarios a restricciones calóricas moderadas (< 500 kcal) no se modifican (**Shetty et al, 2011**).

3.4. Edad

La determinación seriada de los niveles de leptina correlaciona inversamente con la edad de la pubertad, mostrando un pico poco antes del cambio puberal (**Mantzoros et al, 1997; Matkovic et al, 1997**). En el estudio de **Guadalupe-Grau et al. (2004)**, se confirmó la presencia de mayor cantidad de grasa corporal y menor cantidad de masa magra, en personas mayores comparado con jóvenes. El aumento de los niveles plasmáticos de leptina en los primeros, se explica por la mayor cantidad de grasa corporal unido a la

posible resistencia a la leptina en relación con la edad. **Roszkowska-Gancarz et al. (2014)**, también demostraron la presencia de niveles de leptina e IMC, significativamente más altos, en personas mayores.

3.5. Alimentación

Los niveles plasmáticos de leptina disminuyen ~70 % con respecto a niveles basales durante el ayuno prolongado (~52 h) (**Mantzoros et al, 1997; Boden et al, 1996**). Además del ayuno, la reducción calórica también disminuye la producción de leptina. En obesos, la leptina se redujo un 26% durante el cumplimiento de una dieta de 1000 kCal/día durante 10 días (**Ostlund et al, 1996**). El descenso de los niveles de leptina durante el ayuno o la restricción calórica, no es proporcional a la reducción de peso o a la pérdida de grasa observadas durante períodos breves de ayuno (**Boden et al, 1996**). La marcada hipoleptinemia que se produce en condiciones de inanición se produce rápidamente en respuesta al ayuno o a la reducción de la ingesta calórica. Esta respuesta rápida contrasta con el lento y proporcionado descenso que acompaña a las pérdidas de peso. La leptina constituye una señal periférica informativa para el SNC, de cara a establecer las adaptaciones necesarias ante la inseguridad de los aportes energéticos, más que una hormona antiobesidad. La respuesta plasmática de leptina puede simularse con la sobreingesta de alimentaria (**Kolaczynski et al, 1996; Romon et al, 1999**), pero de forma menos evidente con la ingesta de alimento en cantidades normales (**Considine et al, 1996; Dagogo-Jack et al, 1996**). **Kolaczynski et al. (1996)** investigaron el efecto de la sobreingesta calórica

aguda y crónica en los niveles de leptina plasmática en humanos. En el caso de la ingesta aguda, los niveles de leptina aumentaron un 40% con respecto a los basales a lo largo de las últimas horas de sobreingesta, aumento que persistió hasta la mañana siguiente. Durante la sobreingesta crónica el resultado fue de un 10% de ganancia ponderal y de un aumento de leptina 3 veces mayor comparado con los niveles medidos en situación basal.

Existe una relación lineal directa entre el aumento de los niveles de leptina y la ganancia de peso y grasa corporal (**Romon et al, 1999**). La composición de macronutrientes de la dieta influye de forma diferencial en la secreción de leptina de tal forma, que la concentración de leptina de 24 hs es menor cuando se realizan ingestas altas en grasas (comparado con ingestas altas en hidratos de carbono y bajas en grasa), que inducen mayores niveles post-pandriales de glucosa y mayor secreción de insulina (**Havel et al, 1999**). La evolución del aumento post-pandrial de leptina es lento y su intensidad menor comparada con el descenso de los niveles de leptina observados con el ayuno, lo que sugiere que el papel de la leptina está enfocado al mantenimiento de la saciedad y prevenir los episodios de hambre entre comidas, más que limitar el tamaño de la ración de alimento. La capacidad de las ingestas, para desencadenar una respuesta retardada de la leptina, representa un mecanismo contrarregulador diseñado para prevenir la hiperfagia y mantener intervalos inter-pandriales adecuados. Asimismo, el ritmo diurno de leptina (con un pico nocturno entre la media noche y las primeras horas de la mañana) se relaciona más con las ingestas intermitentes

de alimento a lo largo del día más que con un ritmo circadiano de secreción propiamente dicho (**Sinha et al, 1996a; Schoeller et al, 1997**). El adecuado aumento nocturno de leptina es necesario como mecanismo supresor del apetito durante el sueño. Tanto el aumento nocturno de leptina como su estimulación por glucocorticoides se inhiben con el ayuno (**Dagogo-Jack et al, 2003; Laferrière et al, 1998**).

4. Regulación Neuro-endocrina de Leptina

Independientemente del control hormonal al que esta sujeta la hormona leptina esta es, a su vez, capaz de influir en la expresión de varios ejes hormonales. Esto representa, en si mismo, un complejo sistema en el cual la producción de leptina está regulada por ciertas hormonas, algunas de las cuales, a su vez, son moduladas por la leptina bajo determinadas circunstancias (**Dagogo-Jack, 1999; Ahima et al, 2000; Pralong et al, 1998; Kieffer et al, 1997; Cohen et al, 1996; Shetty et al, 2011; Orban et al, 1998**).

4.1. Insulina

Los niveles plasmáticos de leptina en ayunas correlacionan estrechamente con los niveles de insulina en la misma situación (**Considine et al, 1996; Dagogo-Jack et al, 1996**). In vivo, se observa un aumento de leptina dosis dependiente en respuesta a la insulina, que alcanza, como máximo, el 50% de incremento con respecto a los niveles basales (**Saad et al, 1998**). La insulina estimula la síntesis y secreción de leptina por mecanismos que

implican la regulación del metabolismo y utilización de glucosa por los adipocitos **(Mueller et al, 1998; Patel et al, 1998; Welhoener et al, 2000)**. La estimulación retardada de leptina por la insulina es consistente con un efecto a nivel transcripcional. Es congruente, desde el punto de vista fisiológico, que la insulina no aumente la secreción aguda de leptina, puesto que se inhibiría la ingesta de alimento en situación de hiperinsuliemia, con el consiguiente riesgo de hipoglucemia. Por otro lado, la respuesta retardada de leptina a la secreción prandial de insulina representa un mecanismo para atenuar el hambre y la excesiva ingesta de alimento, facilitando así la disponibilidad de sustratos **(Dagogo-Jack, 2001; Dagogo-Jack, 1999; Shimabukuro et al, 1996; Wang et al, 2010)**.

La leptina actúa más como sensibilizador a la acción de la insulina que como mediador de insulino-resistencia. La hiperleptinemia es un mecanismo compensador frente a la resistencia insulínica, independientemente de considerarse un marcador de adiposidad en sujetos obesos. Varios estudios confirman la significativa asociación entre los niveles de leptina en ayunas y la sensibilidad a insulina en sujetos delgados y en obesos no diabéticos **(Segal et al, 1996; Nyholm et al, 1997; Askari et al, 2010)**. La leptina es un factor emergente muy potente como predictor de la sensibilidad a la insulina después de ajustar por el IMC **(Askari et al, 2010)**. Un IMC $>27 \text{ kg/m}^2$ asociado a un valor de leptina $>15 \text{ ng/dl}$ predicen fuertemente la disminución de la sensibilidad insulínica. Las personas obesas, con niveles de leptina en ayunas $<15 \text{ ng/ml}$, son un 100% más sensibles a la insulina que sujetos con IMC

similares, cuyo nivel de leptina en ayunas es >15 ng/ml (Askari et al, 2010). La hiperleptinemia en ayunas orienta hacia una respuesta contrarreguladora al ambiente de insulino-resistencia. La presencia de niveles de leptina relativamente bajos en una persona obesa indica preservación de la sensibilidad insulínica (Askari et al, 2010; Remesar et al, 1997).

4.2. Glucocorticoides

Los corticoides son potentes estimuladores de la secreción de leptina (Miell et al, 1996; Larsson et al, 1996; Berneis et al, 1996; Dagogo-Jack et al, 1997; Papaspyroy-Rao et al, 1997; Kolaczynsky et al, 1997; Gong et al, 1996). La excesiva producción de cortisol, característica del Síndrome de Cushing, correlaciona con la presencia de hiperleptinemia en estos pacientes (Masuzaki et al, 1997b; Widjaja et al, 1998), así como también lo hace la hipercortisolemia por estrés propia de las enfermedades crónicas (Bornstein et al, 1997). La administración de dexametasona aumenta la expresión de leptina en los adipocitos así como los niveles circulantes de esta hormona (Kolaczynski et al, 1997; Considine et al, 1997; Masuzaki et al, 1997b). Esta respuesta de leptina a los corticoides es similar en hombres y mujeres (Dagogo-Jack et al, 1997). Comparado con la insulina, la administración de hidrocortisona (corticoide natural) o dexametasona (corticoide sintético), producen mayor aumento de los niveles plasmáticos de leptina (Askari et al, 2000; Spencer et al, 1990). El aumento de leptina, en respuesta a los corticoides, es dosis-dependiente (Dagogo-Jack et al, 2003), observándose una duplicación de sus valores plasmáticos con dosis de 2–4 mg de

dexametasona (equivalentes ~100 mg de hidrocortisona). Con dosis de 30 mg/día de hidrocortisona (en el rango fisiológico del cortisol en humanos), se observa un aumento >40% en la secreción de leptina y con dosis de 100mg/día un aumento >85%, lo que refuerza los argumentos a favor de la interacción entre cortisol y leptina **(Spencer et al, 1990; Cope et al, 1958)**. La inhibición de la síntesis endógena de cortisol con metirapona (bloqueador de la 11- β -hidroxilasa, enzima final en la biosíntesis de cortisol) produce una disminución significativa de los niveles plasmáticos de cortisol que, a su vez, se acompaña de una reducción significativa de los niveles de leptina circulante con disminución del 27% de su pico de secreción nocturna **(Dagogo-Jack et al, 2005; Laferrère et al, 2006)**. Otras evidencias, a favor de los glucocorticoides como reguladores de la leptina en humanos, incluyen la modulación de la hiperleptinemia inducida por glucocorticoides con la ingesta ad libitum de alimento **(Askari et al, 2005)** y la inhibición de la respuesta de leptina a los glucocorticoides en los estados de ayuno **(Dagogo-Jack et al, 2003; Laferrère et al, 1998)**.

4.3. GH/IGF-1

La terapia sustitutiva con GH ha demostrado tener efectos opuestos en los niveles plasmáticos de leptina, en función de la dosis, duración, edad y estado de los receptores de la GH. Se ha informado de un aumento de la repuesta de la leptina plasmática tras administrar GH a adultos deficitarios **(Bianda et al, 1997)**. Por el contrario, se han observado descensos de los

niveles de leptina tras terapia sustitutiva con GH en niños deficitarios (**Kristom et al, 1998**). Las diferencias en las respuestas de leptina a la administración de GH, en adultos y niños, están relacionadas con las diferencias de edad y de actividad del eje GH/IGF-1 (**Cara et al, 1987**). **Florkowski et al (1996)** informaron que el tratamiento con bajas dosis de GH durante 3 meses se asocia con disminución de los depósitos de grasa corporal y los niveles de leptina en adultos deficientes en GH. Asimismo, la GH también aumenta los niveles circulantes de leptina a corto plazo pero la terapia crónica ejerce solo un modesto efecto hipoleptinémico, debido probablemente a los cambios en la composición corporal.

El tratamiento con IGF-1 recombinante humana se traduce en una disminución aproximada del 30% en los niveles de leptina circulantes (**Bianda et al, 1997; Kristom et al, 1998; Fouque et al, 1998**). En adultos, el tratamiento con GH e IGF-1 durante 3 días, produce un aumento neto de los niveles plasmáticos de leptina (**Fouque et al, 1998**). Puesto que el IGF-1 inhibe los niveles de insulina y GH, no queda claro si el descenso de los niveles de leptina (**Bianda et al, 1997; Dagogo-Jack et al, 1998**) es un efecto directo del IGF-1 o un efecto secundario a la disminución de insulina y/o secreción de GH. Estudios in vitro con ratas, han demostrado que el IGF-1 inhibe el efecto estimulador del corticoide dexametasona, en la síntesis del ARNm de leptina en los adipocitos (**Reul et al, 1997**). Se ha descrito una relación inversa entre los niveles de leptina plasmática y el cociente IGF-1/IGFBP-3 (**Paolisso et al, 1997**). Puesto que este cociente refleja la concentración de IGF-1 libre

(inversamente relacionado con la adiposidad) (**Frystyk et al, 1995**), es normal que a su vez correlacionen inversamente los niveles de leptina y los de IGF-1 libre. No se observa correlación significativa entre los niveles plasmáticos de leptina e IGF-1 total en sujetos con peso normal y tampoco en obesos (**Dagogo-Jack et al, 1998**). El discreto efecto de GH e IGF-1 sobre la producción de leptina revela a su vez, que el efecto estimulante de la hiperinsulinemia sobre los niveles de leptina, no está mediado por receptores de IGF-1 adipocitarios (**King et al, 1982**).

4.4. Hormonas Tiroideas

En el estudio de **Valcavi et al. (1997)** se observó una reducción del 50% en los niveles circulantes de leptina en pacientes hipotiroideos comparado con eutiroideos, manteniéndose esta diferencia tras ajustar el resultado por la edad, el género y el IMC. La presencia de hipoleptinemia en estos pacientes sugiere un mecanismo compensatorio frente a la disminución del gasto energético y la ganancia de peso asociados a la enfermedad, ya que la leptina (**Gong et al, 1997; Zhou et al, 1997**) y las hormonas tiroideas (**Bianco & Silva, 1987; Gong et al, 1997**) actúan como inductoras de las proteínas desacoplantes de la termogénesis. En un estudio similar, **Sreenan et al. (1997)** no encontraron diferencias significativas en la concentración plasmática de leptina entre sujetos hipotiroideos y eutiroideos. En el hipertiroidismo, en general, no se alteran los niveles plasmáticos de leptina (**Valcavi et al, 1997; Sreenan et al, 1997**), al igual que tampoco se afectan

bajo el tratamiento agudo con hormonas tiroideas (**Orban et al, 1998; Mantzoros et al, 1997b**). Al parecer, la pérdida de peso que acompaña al hipertiroidismo, no parece estar mediada por leptina, lo que a su vez es consistente con el aumento de apetito característico de esta enfermedad.

4.5. Catecolaminas

En humanos, la administración del β -agonista isoproterenol produce un descenso dosis-dependiente de los niveles plasmáticos de leptina (**Donahoo et al, 1997; Mantzoros et al, 1996**). Este efecto es similar al observado en relación con la práctica de ejercicio de larga duración hasta el agotamiento (**Landt et al, 1997; Kraemer et al, 2002**), lo que sugiere la participación de las catecolaminas en la hipoleptinemia inducida por el ejercicio (**Christensen & Galbo, 1983**). La leptina estimula el sistema nervioso simpático (**Collins et al, 1996; Haynes et al, 1997**), el cual a su vez, es menos activo en los sujetos obesos (**Peterson et al, 1988; Tataranni et al, 1997**). Esto, unido a la hiperleptinemia observada en la obesidad, representa una forma de resistencia a la leptina a nivel simpático-adrenal.

4.6. Somatostatina (SS)

En sujetos sanos, la administración i.v. de somatostatina produce disminución (**Donahoo et al, 1997**) o ausencia de cambio (**Rigamonti et al, 2012**) en los niveles plasmáticos de leptina. La demostración del efecto inhibidor requiere de la perfusión de SS a dosis elevadas durante varias

horas. Este efecto hipoleptinémico también se acompaña de la supresión de GH e insulina, dado el efecto inhibidor que ejerce esta hormona sobre ambos ejes hormonales. Se confirmó la interacción directa entre SS y leptina al demostrarse la regulación a la alza de los receptores de SS en el cerebro e la rata, tras la administración intra-cerebro-ventricular de leptina **(Perianes-Cachero et al, 2013)**.

D. Otras Hormonas

1. Prolactina

La prolactina (PRL) es una hormona peptídica de 198 aminoácidos, que posee gran similitud estructural y funcional con la hormona del crecimiento (GH). Se produce, fundamentalmente, en las células lactotropas de la hipófisis anterior que representan aproximadamente el 40% del total de las células de esta localización (**Li et al, 1969; Asa et al, 1986**). También se sintetiza, en menor grado, en varias localizaciones extrahipofisarias como el cerebro, la placenta, el miometrio, la glándula mamaria, las glándulas lacrimales, los linfocitos, las células linfoides de la médula ósea, el timo, el bazo y los fibroblastos (**Bole-Feysot et al, 1998**).

1.1. Regulación Neuro-Endocrina de PRL

Los estímulos externos que influyen en la liberación de PRL actúan sobre las neuronas hipotalámicas que producen factores estimuladores (PRFs) e inhibidores (PIFs) de su secreción. Estos factores se liberan al lóbulo anterior de la hipófisis para regular la secreción de PRL. La liberación de PRL se produce episódicamente, bajo control inhibitorio del neurotransmisor dopamina (DA) como principal PIF (**Ben-Jonhatan & Hirasiko, 2001**). La secreción de PRL es consecuencia de la desinhibición dopaminérgica o del predominio estimulante mediado por uno o más PRFs. Existen varios PRFs entre los que se incluyen, la hormona liberadora de tirotropina (TRH), el

péptido arginina-vasopresina (AVP), el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la oxitocina, los estrógenos, los opiáceos endógenos, la bradiquinina y la sustancia P y el polipéptido hipofisario activador de la adenilato-ciclasa (PACAP). La PRL ejerce su función hormonal a través de vías endocrinas clásicas y, además de en la hipófisis, se produce en múltiples localizaciones extra-hipofisarias donde está regulada por factores locales y ejerce sus acciones biológicas directas, autocrinas o paracrinas, actuando como factor de crecimiento, neurotransmisor o inmuno-modulador según proceda **(Bole-Feysot et al, 1999; Ben-Jonhatan & Hirasiko, 2001)**.

1.2. Determinantes Fisiológicos de la Secreción de PRL

En sujetos jóvenes, la PRL se libera episódicamente en 13–14 picos diarios de 67–76 min de duración cada uno, con una amplitud media de 3–4 ng/mL e intervalo entre ellos de 93–95 min **(Veldhuis & Johnson, 1988; Greenspan et al, 1990)**. A los 60–90 min de iniciado el sueño nocturno (fase no REM), se produce un aumento de la amplitud de los pulsos de PRL que disminuyen antes de empezar la siguiente fase del sueño (fase REM) **(Parker et al, 1973)**.

1.2.1. Edad y Género

En recién nacidos, los niveles de PRL aumentan hasta 10 veces por encima del rango normal, debido al efecto estimulante inducido por el paso de estrógenos maternos, disminuyendo progresivamente hasta alcanzar valores normales al 3º mes de vida. Durante la pubertad, la PRL aumenta

gradualmente hasta alcanzar niveles adultos (**Poindexter et al, 1977**). En la menopausia, la PRL disminuye aproximadamente un 50% en los primeros 18 meses tras el inicio de la misma (**Balint-Peric & Prelevic, 1997**). En hombres mayores, la concentración media de PRL es un 50% menor con respecto a hombres jóvenes (**Iranmesh et al, 1999**).

1.2.2. Ciclo Menstrual

Algunas mujeres presentan cifras de PRL elevadas a mitad del ciclo menstrual y bajos niveles en la fase folicular del mismo (**Tyson & Friesen, 1973; Fujimoto et al, 1990; McNeilly & Chart, 1974; Franchimont et al, 1976; Tanner et al, 2011; Gordon et al, 1979**). La secreción de PRL y LH se produce sincrónicamente en la fase lútea del ciclo, como consecuencia de un pequeño pico secretor de GnRH que induce la secreción de ambas hormonas al mismo tiempo (**Braund et al, 1984**).

1.2.3. Embarazo y Lactancia

Los niveles basales de PRL aumentan gradualmente a lo largo del embarazo (**Tyson & Friesen, 1973; Rigg et al, 1977**), por el estímulo estrogénico, causando hiperplasia de las células lactotropas hipofisarias (**Goluboff & Ezrin, 1969; Scheithauer et al, 1990**). Al final, los niveles de PRL aumentan hasta 10 veces por encima de sus valores normales, superando los 200 ng/mL, para preparar la mama para la lactancia (**Tyson & Friesen, 1973; Rigg et al, 1977; Poindexter et al, 1977**).

1.2.4. Alimentación

A los 30 min de la ingesta de alimento se produce un aumento de PRL del 50–100% **(Quigley & Ropert, 1981)** debido a la presencia de ciertos aminoácidos de las proteínas alimentarias; especialmente fenil-alanina, tirosina y ácido glutámico, como estimulantes más potentes de la secreción **(Carlson et al, 1989)**.

1.2.5. Estrés

El estrés aumenta los niveles de PRL de 2 a 3 veces por encima de los niveles basales, manteniéndose elevados al menos durante 1 h **(Noel et al, 1972)**. El ejercicio agudo se considera una forma de estrés que se acompaña de aumento transitorio de PRL **(Noel et al, 1972)**. El entrenamiento intenso se asocia con alteraciones menstruales sin acompañarse de aumentos sostenidos de las cifras de PRL **(Chang et al, 1984)**.

1.3. Acciones Biológicas de PRL

La prolactina (PRL) participa en más de 300 acciones biológicas diferentes relacionadas con la reproducción, la homeostasis, el crecimiento, el metabolismo, la regulación inmunológica y la conducta, entre otras **(Halmi et al, 1975; Goluboff & Ezrin, 1969)**.

1.3.1. Sobre la Mama

La principal acción fisiológica de la PRL en la mujer es la preparación de la mama para la lactancia post-parto, contribuyendo al desarrollo de los

lóbulos y tejido alveolar mamario durante el embarazo (**Trott et al, 2008**), junto a GH, cortisol, insulina, estrógenos, progesterona y tiroxina entre otras hormonas.

1.3.2. Sobre la Secreción de Gonadotropinas

La secreción pulsátil de gonadotropinas depende del generador hipotalámico de pulsos de GnRH sobre el cual la PRL tiene un efecto inhibitorio directo (**Grattan et al, 2007**). En situación de hiperprolactinemia, la respuesta hipofisaria al estímulo de GnRH es variable, pudiendo mantenerse normal, aumentar o disminuir (**Biller et al, 1980; Klibanski et al, 1983**). La hiperprolactinemia suprime la secreción pulsátil de LH por disminución de la amplitud y frecuencia de los pulsos (**Winters & Troen, 1984; Saunderson et al, 1984; Klibanski et al, 1984**).

1.3.3. Sobre el Ovario

La PRL activa la expresión de enzimas ováricas (2,3 β -hidroxi-esteroide-deshidrogenasa) que participan en la biosíntesis de progesterona ovárica (**Feltus et al, 1999**). Se necesitan pequeñas concentraciones fisiológicas de PRL para la síntesis de progesterona por las células granulosas, pues a elevada concentración su efecto es inhibitorio (**McNatty et al, 1974**). El aumento de los niveles plasmáticos de PRL por encima de 100 ng/mL, reduce los niveles de FSH y E2 así como disminuye el número de células granulosas (**McNatty et al, 1979**). La PRL produce un efecto supresor directo de la secreción ovárica de estrógenos y progesterona (**Demura et al, 1982**). La PRL también inhibe la

síntesis de estrógenos por antagonismo del efecto estimulante de la FSH sobre la actividad aromatasas (**Dorrington & Gore-Langton, 1982**), así como también por inhibición directa de la síntesis de esta enzima (**Krasnow et al, 1990**). El acortamiento de la fase lútea suele ser la primera evidencia de la afectación del ciclo menstrual normal secundaria a hiperprolactinemia (**Kredentser et al, 1981**); no obstante, también se han descrito fases lúteas cortas en mujeres hiperprolactinémicas (**Bahamondes et al, 1979**). Al acortarse la fase lútea, los niveles de progesterona descienden por debajo del rango normal, apuntando esto hacia una función deficiente del cuerpo lúteo. La infertilidad es un síntoma presente en pacientes hiperprolactinémicas al producirse inhibición de la secreción de gonadotropinas acompañada de anovulación. Los niveles de PRL se encuentran elevados en mujeres que padecen el síndrome del ovario poliquístico (SOP) (**Del Pozo & Falaschi, 1980; Aziz et al, 2004**), como consecuencia del aumento de estrógenos observado, el cual a su vez contribuye al aumento de la secreción de PRL (**Del Pozo & Falaschi, 1980**).

1.3.4. Sobre la Glándula Suprarrenal

Los niveles plasmáticos de dehidroepiandrosteona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), se encuentran moderadamente elevados en el 50% de las mujeres hiperprolactinémicas (**Carter et al, 1977**); no obstante, en la mayoría de ellas, no se observa correlación alguna con la presencia de hirsutismo u otros indicadores de hiperandrogenismo. El

descenso de la hiperprolactinemia normaliza los niveles aumentados de andrógenos (**Skrabanek et al, 1980**).

1.3.5. Sobre el Páncreas

PRL tiene efectos diabetógenos debido a su similitud estructural y funcional con GH (**Harter et al. 1978**). Este hallazgo lo confirman **Landgraf et al. (1977)** quienes encuentran una intensa y prolongada respuesta insulínica en mujeres hiperprolactinémicas, coincidiendo con las variaciones de la glucemia. El descenso de los niveles de PRL normaliza la exagerada respuesta glucémica e insulínica observada en estas mujeres. **Johnston et al. (1980)** también describen un estado de hiperinsulinemia en una mujer hiperprolactinémica. En general, a pesar la alteración de la sensibilidad insulínica observada en los casos de hiperprolactinemia, la variabilidad en este tipo de pacientes es muy amplia (**Steininger & Sulm; 1978**).

1.3.6. Sobre el Hueso

Las mujeres hiperprolactinémicas presentan disminución de la densidad mineral ósea (**Klibanski et al, 1980; Schlechte et al, 1983; Koppelman et al, 1984; Zadrozna-Sliwka et al, 2007**), como consecuencia del déficit estrogénico (**Klibanski et al, 1980**). Las mujeres hiperprolactinémicas no amenorreicas ni hipoestrogénicas, muestran densidad mineral ósea normal (**Ciccarelli et al, 1988; Klibanski et al, 1988**), lo que confirma el papel del hipoestronismo como responsable de la pérdida de masa ósea.

2. Eje GH/IGF-1

El eje GH-IGF-1 se compone de hormonas, factores de crecimiento, proteínas de transporte y receptores, que regulan procesos esenciales para la vida como son el crecimiento y desarrollo, el metabolismo, los procesos de reparación o el envejecimiento. El eje se comienza en el SNC, donde varios neurotransmisores (catecolaminas, serotonina, acetilcolina, etc...) estimulan la síntesis hipotalámica de somatotrelina (GHRH) y somatostatina (SS). GHRH estimula la hipófisis anterior para que sintetice GH mientras que SS inhibe su secreción. La hormona del crecimiento (GH) es el principal producto de secreción del eje. Una de las funciones más importantes de GH es la estimulación de la síntesis hepática de IGF-1. No obstante, algunos efectos de GH sobre el metabolismo, composición corporal y diferenciación tisular son independientes de IGF-1. GH ejerce feed-back directo sobre las dos hormonas hipotalámicas que controlan su secreción. La bioactividad tisular de GH resulta de la interacción de GH con su receptor. El receptor de GH consta de dominios transmembrana intra y extracelulares, de tal forma que el dominio extracelular presenta una estructura idéntica a la proteína fijadora de GH (GHBP) (**Leung et al , 1987**); así pues, el número y actividad de los receptores de GH pueden determinarse fácilmente analizando los niveles circulantes de GHBP.

IGF-1 es uno de los péptidos similares a la insulina. Actúa como hormona y sus efectos dependen solo en parte de la GH, pues la mayoría de sus acciones suceden en virtud a mecanismos de secreción y regulación paracrinosa o autocrina, que solo son parcialmente dependientes de GH. IGF-1 es responsable de la mayoría, pero no de todos, los efectos anabólicos y de crecimiento relacionados con GH. IGF-1 estimula la secreción de SS e inhibe la GH mediante mecanismos de tipo feed-back (**Berelowitz et al, 1981**). No está claro si estos mecanismos se producen por el IGF-1 local o central. La mayor parte del IGF-1 circula unido a proteínas de transporte (IGBPs). La proteína de transporte más importante es IGBP-3, que se sintetiza fundamentalmente en el hígado. Cuando una BP se une con IGF-1, el complejo formado se fija, a su vez, con una subunidad ácido-lábil para formar un complejo ternario circulante que es la forma en la que se transporta la mayor parte del IGF-1 plasmático. Algunas IGBPs son GH dependientes (p.ej. IGFBP-3), pero otras (IGFBP-1 e IGFBP-2), son insulina dependientes, de manera que su concentración aumenta cuando los niveles de insulina están bajos. La interacción entre IGF-1 y sus BPs es aún más compleja si tenemos en cuenta que algunas BPs estimulan las funciones anabólicas de IGF-1 (IGFBP-5), mientras que otras las inhiben (IGFBP-4) (**Rajaram et al, 1997**).

Los efectos de IGF-1 resultan de la interacción con dos tipos de receptores. Los receptores tipo I tienen actividad tirosin-quinasa, y median la mayor parte de los efectos de IGF-1. Este receptor presenta semejanzas con el receptor de insulina y, en ocasiones, fija a la insulina cuyos efectos anabólicos

son bien conocidos. El receptor tipo II es idéntico al receptor manosa-6-fosfato y se encarga de fijar a IGF-2.

Varias hormonas del eje GH-IGF-I (GHRH, SS y GH) tienen un patrón de secreción pulsátil, y, en concreto, esta pulsatilidad de GH es muy importante de cara a la aceleración de ritmo de crecimiento (**Clark et al, 1985**). Por el contrario, los niveles de IGF-1 e IGBPs son relativamente estables a lo largo del día. Asimismo, además de los importantes efectos sobre el crecimiento, GH e IGF-1 tienen un marcado efecto sobre la composición corporal. Ambas hormonas estimulan el aumento de masa muscular y de la densidad mineral ósea, y reducen la cantidad de masa grasa. Varios componentes del eje son edad-dependientes.

GHRH, GH, GHBP, IGF-I y IGFBP-3 alcanzan sus máximos niveles circulantes durante la pubertad (**Mauras et al, 1987**) y disminuyen con la edad (**Corpus et al, 1993**) Estos cambios son parcialmente mediados por hormonas sexuales. El estado nutricional tiene a su vez una influencia remarcable sobre el eje GH-IGF-1. Por ejemplo, el ayuno y la malnutrición aumentan la secreción de GH, pero a pesar de este aumento, los niveles de IGF-1 disminuyen debido a la regulación a la baja que sufren los receptores de GH (**Merimee et al, 1982**). Todos estos factores deben tenerse en cuenta al estudiar los efectos del ejercicio sobre el eje GH/IGF-1 y sus componentes.

2.1. Regulación Neuro-Endocrina de GH

2.1.1. Gonadolibarina (GHRH) y Somatostatina (SS)

La hormona liberadora de GH o somatolibarina (GHRH), se sintetiza en los núcleos arcuato y ventromedial del hipotálamo, y estimula tanto la síntesis como la secreción de GH hipofisaria (**Wehrenberg et al., 1982; Barinaga et al., 1983; Lechan et al., 1984; Fukata, Diamond & Martin, 1985**). Somatostatina (SS), se produce en los núcleos periventricular y paraventricular del hipotálamo e inhibe la liberación de GH sin afectar su síntesis (**Lechan et al., 1983; Fukata et al., 1985**). GH ejerce un efecto de retroalimentación negativa sobre su propia secreción (**Nakamoto et al., 1986; Rosenthal et al., 1986**) mediado tanto por el aumento de los niveles plasmáticos de IGF-1 (varias horas después) como por el aumento de la secreción de SS hipotalámica (**Ross et al., 1987**).

2.1.2. Péptidos Liberadores de GH (GHRP)

Un hexapéptido sintético muy potente (hexarrelina), fué el primero de una familia conocida como péptidos liberadores de GH (GHRPs) (**Momany et al., 1981; Bowers et al., 1984**). La coadministración de GHRPs y GHRH estimula la secreción de GH de forma sinérgica (**Bowers et al., 1990**), ya que estos compuestos actúan independientemente de GHRH, activando receptores secretagogos de GH localizados en las células somatotropas de la adenohipófisis y en el hipotálamo (**Smith et al., 1997**). In vivo, este receptor se activa por un neuropéptido GHRP-like endógeno.

2.1.3. Otros Péptidos

En humanos, galanina, sustancia P y melatonina aumentan la respuesta de GH a GHRH. Por el contrario, TRH solo estimula la secreción de GH en situaciones patológicas como la acromegalia o la diabetes, pero no en sujetos sanos **(Guistina & Veldhuis, 1998)**. Otros péptidos reguladores de la secreción de GH incluyen: proteína activadora de la adenilato-ciclase hipofisaria (PACAP), péptidos opiáceos, neuropéptido Y (NPY), bombesina y leptina.

2.1.4. Regulación por Neurotransmisores

En humanos, la activación de receptores α 2-adrenergicos y muscarínicos, estimula la secreción de GH y, a su vez, el antagonismo de estos receptores inhibe la liberación **(Müller, 1987; Guistina & Veldhuis, 1998)**. **Devesa et al. (1991)**, confirmaron el predominio regulador de las neuronas α 2-adrenérgicas frente a las colinérgicas. Los receptores β -adrenergicos median efectos inhibidores significativos sobre la liberación de GH, de manera que su activación aumenta la secreción hipotalámica de SS **(Guistina & Veldhuis, 1998)**. Los receptores nicotínicos y α 1-adrenergicos tienen menos influencia en la secreción de GH **(Müller, 1987; Guistina & Veldhuis, 1998)**. En sujetos sanos, los agonistas dopaminérgicos estimulan la liberación espontánea de GH y aumentan la respuesta a GHRH **(Müller, 1987; Vance et al., 1987)**. Los agonistas dopaminérgicos estimulan la liberación de GH por inhibición de SS **(Guistina & Veldhuis, 1998)**. Las vías α -adrenérgicas,

median la respuesta de GH a la hipoglucemia inducida por insulina, el ejercicio y ciertos tipos de estrés **(Martín, 1973)**. Asimismo, las vías serotoninérgicas y colinérgicas participan en el aumento de GH que se produce durante el sueño **(Martín, 1984; Müller, 1987)**. Otros neurotransmisores que también estimulan la secreción de GH son el gamma-hidroxibutirato (GHB) y el aminoácido excitatorio N-metil-D,L-aspartato (NMDA) **(Müller, 1987; Guistina & Veldhuis, 1998)**. El estímulo de receptores H1, disminuye la respuesta de GH a otros estímulos farmacológicos **(Guistina & Veldhuis, 1998)**.

2.1.5. Regulación por IGF-1

IGF-I produce un rápido efecto feed-back negativo sobre la secreción pulsátil de GH en humanos **(Hartman et al., 1993)**. Existe una dosis-respuesta entre la administración de rhIGF-I y la inhibición de GH, de manera que la administración endovenosa de 3 mg/kg/h de rhIGF-I inhibe la liberación de GH tanto en jóvenes como en viejos, si bien los mayores parecer ser menos sensibles al efecto supresor de rhIGF-I. A dosis de 1 mg/kg/h no se inhibe la liberación de GH en ninguno de los grupos **(Chapman, et al., 1997)**. La estrecha relación temporal entre la recuperación del freno de GH y el descenso de IGF-1 libre, sugiere que este último es el principal responsable de la inhibición de GH durante la infusión de rhIGF-I **(Chapman et al., 1998)**. La infusión endovenosa continua de rhIGF-I (48 horas), disminuye un 85% la concentración media de GH en 24 hs así como las respuestas de GH a GHRH y de TSH a TRH **(Bermann et al., 1994)**.

2.1.6. Regulación por Proteínas Fijadoras de GH (GHBP)

La GH no participa significativamente en la regulación de los niveles plasmáticos de GHBP (**Mercado & Baumann, 1993**); no obstante, los niveles plasmáticos de GHBP son más bajos en pacientes malnutridos y en hipotiroideos. El tratamiento oral con estrógenos y la obesidad se asocian con aumento de niveles de GHBP. En sujetos sanos, las concentraciones de GHBP correlacionan positivamente con el porcentaje de grasa subcutánea abdominal y de grasa visceral intra-abdominal (**Fisker et al., 1997**). En niños sanos, los niveles plasmáticos de GHBP correlacionan inversamente con la cantidad de GH secretada en 24 hs (**Martha et al., 1991**). Las concentraciones plasmáticas de GHBP reflejan el número de receptores tisulares de GH y proporcionan un índice del grado de respuesta de los tejidos a la GH. El número de receptores de GH también influye en la secreción de GH vía feedback de IGF-1. Así, el bajo número de receptores se traduce en resistencia relativa a GH, disminución de la síntesis de IGF-1 y aumento de la secreción de GH (**Martha et al., 1992b; Mercado & Baumann, 1993**). En adultos, los niveles plasmáticos de GHBP se relacionan inversamente con el cociente GH-24 hs/ IGF-1. No obstante, los niveles de GHBP en adultos, también reflejan la sensibilidad tisular a la GH (**Fisker et al., 1997**). La GHBP también aumenta las acciones de GH al prolongar su vida media plasmática. Las vidas medias de la GH libre y ligada son de 9 y 29 minutos respectivamente. A lo largo de un período de 24 hs, el porcentaje de GH fijado a GHBP varía entre el 10 – 80% bajo condiciones de secreción pulsátil de GH. El porcentaje de GH ligado a

GHBP aumenta después de un pico de GH. La GH libre se elimina más rápidamente que la GH ligada y la disociación de GH de su GHBP, durante los períodos de disminución o ausencia de GH, mantiene algo de GH libre circulando en plasma (Veldhuis et al., 1993).

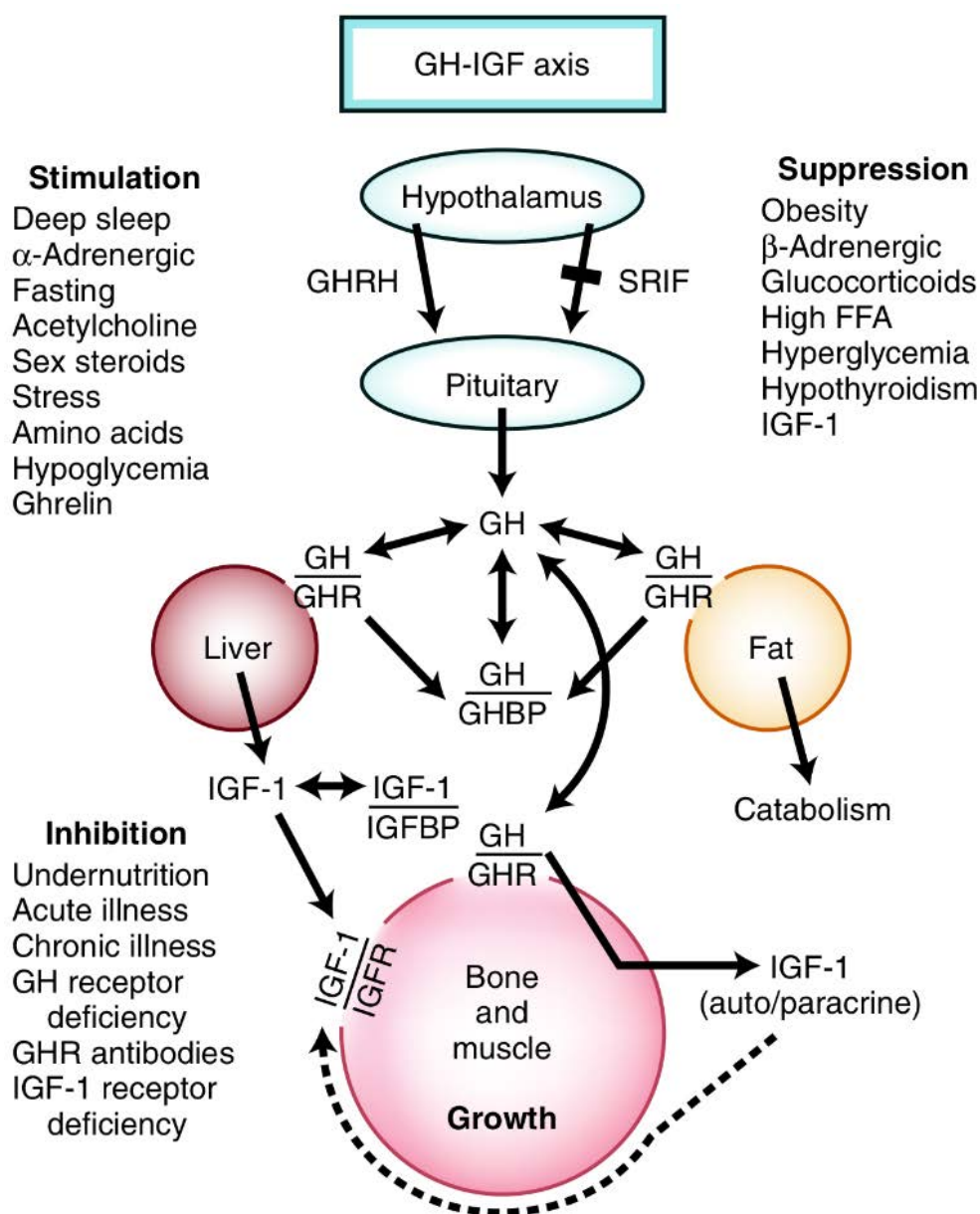


Figura 10: Regulación del eje GH/IGF-1 (tomado de Rosembloom, 1999).

2.2. Determinantes de la Secreción de GH/IGF-1

2.2.1. Edad

El envejecimiento se asocia con disminución de las concentraciones de GH e IGF-1, si bien, el mayor declive de la secreción de GH sucede durante la cuarta y quinta décadas (**Rudman et al., 1981; Zadik et al., 1985; Ho et al., 1987; Iranmanesh et al., 1991**). Por cada década que aumenta la edad en el hombre, disminuye un 14% de la cantidad de GH que producida en 24 h (**Iranmanesh et al., 1991**). Este descenso con la edad, es fruto de la disminución de la amplitud de los pulsos de secreción sin que se vea afectada la frecuencia de los mismos (**Veldhuis et al., 1995; Vahl et al., 1997**). Asimismo la secreción pulsátil de GH en humanos se vuelve más errática a medida que aumenta la edad (**Veldhuis et al., 1995**).

2.2.2. Género

La concentración plasmática integrada de GH de 24 hs es un 50% mayor en mujeres jóvenes eumenorreicas comparadas con hombres jóvenes (**Ho et al., 1987; Hartman et al., 1990**). El número de pulsos de GH detectables en mujeres es mayor comparado con los hombres (**Hartman et al., 1990**). Comparado con los hombres, las mujeres, tienen de 2 a 3 veces mayor concentración media de GH de 24 hs así como mayor índice de producción. Esto es fruto de una mayor cantidad de GH por pulso (de 1,5 a 2,4 veces) en las mujeres con respecto a los hombres (**Van den Berg et al., 1996; Vahl et**

al., 1997). La amplitud de los pulsos de secreción de GH es mayor en las mujeres pero no se observan diferencias de género en cuanto a su duración o en los índices de secreción basal (**Van den Berg et al., 1996**). Los hombres tienen pulsos nocturnos de GH más largos con pequeños pulsos diurnos. Por el contrario, la mujer segrega GH de modo continuo con pulsos de amplitud más uniforme que el hombre.

2.2.3. Ciclo Menstrual

Durante la late fase folicular del ciclo, la amplitud de los pulsos y la concentración integrada de GH aumentan el doble comparado con las fases folicular temprana y lútea media. La amplitud de pulsos correlaciona positivamente con los niveles plasmáticos de E2 y negativamente con los niveles de P4, lo que sugiere que los cambios de la concentración de esteroides gonadales durante el ciclo menstrual regulan la secreción de GH (**Faria et al., 1992**). La concentración media de GH de 24 hs y el índice de producción es 1,6 veces mayor durante la fase periovulatoria comparada con la fase folicular temprana. El número de pulsos secretores de GH en 24 h es 1,3 veces mayor en el período periovulatorio. La concentración plasmática de E2 durante la fase periovulatoria correlacionó significativamente con la amplitud de los pulsos de secreción de GH, la frecuencia de pulsos y la cantidad de GH producida en 24 hs. (**Ovesen et al., 1998**). La respuesta de GH a los test de estimulación con GHRH o L-arginina, no difieren en las distintas fases del ciclo (**Evans et al., 1984; Gelato et al., 1984; Ovesen et al., 1998**).

2.2.4. Pubertad

El aumento de la concentración de GH durante la pubertad en los chicos, se traduce en un aumento de la cantidad de GH secretada en cada pico, sin cambios detectables en la frecuencia de pulsos de GH o en la vida media estimada de la hormona, comparado con chicos prepúberes. Un aumento en la amplitud de los pulsos secretores de GH sin cambio en la duración de los picos de secreción accounts por el aumento de la cantidad de GH secretada por pulso (**Martha et al., 1992a**). Asimismo, durante las partes media y final de la pubertad, la secreción pulsátil de GH en chicos es significativamente más desordenada que en hombres jóvenes (**Veldhuis et al., 1997**). La producción de GH integrada de 24 h aumenta 3 veces durante la pubertad y es máxima durante la última parte de la pubertad coincidiendo con la mayor velocidad de crecimiento (**Martha et al., 1989; Martha et al., 1992a**).

2.2.5. Esteroides Gonadales

El aumento de la concentración de esteroides gonadales es uno de los estímulos que aumenta la secreción de GH durante el desarrollo puberal (**Kerrigan & Rogol, 1992**). La testosterona aumenta la cantidad de GH secretada por pulso (**Ulloa-Aguirre et al., 1990**); estradiol aumenta el número de pulsos de GH detectables en 24 h y también la amplitud de los pulsos de secreción (**Mauras et al., 1990**). La administración de estrógenos a las chicas y testosterona a los chicos, también induce un mayor irregularidad en la secreción de GH (**Veldhuis et al., 1997**). El gran desorden observado en la

secreción de GH durante la pubertad también se atribuye al aumento de la concentración de esteroides gonadales. La aromatización de testosterona en estrógeno es también responsable del aumento de la irregularidad de la secreción de GH cuando se administra testosterona a chicos (**Veldhuis et al., 1997**). El efecto estimulante de la testosterona sobre la secreción de GH está mediado directamente por el receptor de andrógeno o a través de la aromatización a estradiol (**Ulloa-Aguirre et al., 1990**). La disminución de la concentración sérica de GH con la edad, en hombres y mujeres, correlaciona con los cambios en los niveles de esteroides gonadales (**Ho et al., 1987**).

En hombres de 21 a 71 años de edad, los niveles plasmáticos de testosterona son el mejor correlato de la secreción de GH de 24 h (**Iranmanesh, Lizarralde & Veldhuis, 1991**). No obstante, los niveles plasmáticos de estradiol correlacionan positivamente con la vida media de GH e inversamente con la concentración basal de GH. Los niveles aumentados de testosterona se asocian con grandes irregularidades en la secreción de GH. Estos datos sugieren que la secreción pulsátil y basal de GH en los hombres se regula de forma diferente por testosterona y por estradiol (**Veldhuis et al., 1995**).

La administración oral de estrógenos también estimula la liberación de GH a través de la secreción hipotalámica de GHRH y SS, no obstante, también es posible el aumento de GH por la disminución del feed-back negativo de IGF-1, pues la administración de estrógenos orales en la mujer disminuye los niveles plasmáticos de IGF-1 (**Dawson-Hughes et al., 1986; Weissberger et**

al., 1991), probablemente por inhibición de la estimulación de la síntesis hepática de IGF-1 por GH (**Murphy & Friesen, 1988**).

2.2.6. Nutrición

Los niveles plasmáticos de IGF-1 disminuyen con el ayuno y se recuperan con la reintroducción de alimentos, necesitándose tanto proteínas como calorías para recuperar los niveles normales de IGF-1 (**Clemmons & Underwood, 1991**). Cinco días de ayuno en hombres jóvenes, aumenta la pulsatilidad de la liberación de GH, probablemente debido a disminución del feed-back negativo de IGF-1 (**Ho et al., 1988**). Tras dos días de ayuno, la cantidad de GH secretada en 24 h aumenta de 4 a 5 veces sin que se produzcan disminuciones significativas en los niveles plasmáticos de IGF-1.

En respuesta al déficit de nutrientes, aumenta la frecuencia de pulsos de GHRH y disminuye la secreción de SS (**Hartman et al., 1992a**). La respuesta de GH a la administración exógena de GHRH, aumenta con el ayuno y se atenúa con la ingesta previa de una comida mixta (**Kelijman & Frohman, 1988; DeMarinis et al., 1988**). Se sabe, que el aumento agudo de la concentración plasmática de glucosa o ácidos grasos disminuye la respuesta de GH a GHRH (**Masuda et al., 1985; Imaki et al., 1985**). Asimismo, se conoce el efecto estimulador que tienen varios aminoácidos sobre la liberación aguda de GH (**Reichlin, 1974**). La rápida inhibición de la producción de GH en respuesta a una comida mixta es virtualmente idéntica a la observada en respuesta a la infusión de bajas dosis de rhIGF-I (**Hartman et al., 1993**).

Las variaciones agudas de la concentración de IGBP también median los efectos de la nutrición sobre la secreción de GH, al regular la cantidad de IGF-1 libre en plasma. La concentración de IGFBP-1 aumenta con el ayuno y disminuye rápidamente después de reintroducir el alimento **(Clemmons & Underwood, 1991)**. Las dietas con alto contenido en grasas, disminuyen la secreción pulsátil de GH de 24 hs sin afectar los niveles de IGF-1. Por el contrario, las dietas isocalóricas con bajo contenido en grasas y alto contenido en HC, aumentan la concentración plasmática de IGF-1 con mínima repercusión en la liberación pulsátil de GH **(Hartman et al., 1996a)**.

2.2.7. Sueño

Existe una relación cuantitativa entre la duración de la fase del sueño de ondas lentas y la cantidad de GH secretada **(Van Cauter et al., 1992a)**. La secreción de GH durante el sueño de ondas lentas depende de GHRH **(Ocampo-Lim et al., 1996)**. Asimismo, la liberación de SS hipotalámica disminuye durante el sueño de ondas lentas, lo que hace que la respuesta de GH a la administración de GHRH exógena sea máxima durante esta fase **(Van Cauter et al., 1992b)**. La actividad del eje somatotropo también influye en el sueño, de manera que la administración de GH en humanos aumenta la duración del sueño REM **(Van Cauter, Plat & Copinschi, 1998)**.

2.2.8. Composición Corporal

Iranmanesh et al., (1991) y **Veldhuis et al., (1995)** informan de una relación inversa entre el IMC y la liberación espontánea de GH de 24 h en adultos. En chicos no obesos, el aumento del IMC se asocia con disminución de la secreción de GH (**Martha et al., 1992a**). En chicos jóvenes con normopeso, a pesar de no existir relación entre el IMC y la secreción de GH en 24 h siguiendo una alimentación normal, se produce una fuerte y significativa correlación tras dos días de ayuno (**Hartman et al., 1992a**). **Weltman et al. (1994)** observaron una fuerte correlación entre la composición corporal y la liberación de GH en 24 h. Por cada desviación estándar en el IMC, asociado a cambios en el porcentaje de grasa, la concentración de GH integrada en 24 h aumenta de 1,9 a 2,6 veces más en hombres comparado con mujeres. **Veldhuis et al (1995)** informan de una correlación inversa significativa entre el porcentaje de grasa corporal y la secreción de GH de 24 h en hombres. El aumento de la cantidad de grasa visceral intra-abdominal se asocia con baja concentración de IGF-1 plasmática (**Rasmussen, et al., 1994**) y disminución de la liberación espontánea de GH en 24 h (**Clasey et al., 1997; Vahl et al., 1997**). La relación inversa entre la grasa visceral y la GH liberada en 24 h, se ha demostrado en hombres y mujeres, tanto jóvenes como viejos.

2.2.9. Obesidad

La obesidad se asocia con disminución de la secreción de GH en respuesta a estímulos provocadores, tanto en niños como en adultos **(Reichlin, 1974)**. En obesos, la respuesta de GH a distintos estímulos farmacológicos (hipoglucemia, GHRH, L-arginina, L-Dopa, clonidina, piridostigmina, GRHRP,...), está disminuía comparada con la respuesta observada en sujetos con normopeso **(Williams et al., 1984; Kelijman & Frohman, 1988; DeMarinis et al., 1988, Cordido, Dieguez and Casanueva, 1990; Tanaka et al., 1990; Cordido et al., 1993; Kirk et al., 1997; Maccario et al., 1997)**. Esta disminución no es permanente, pues la administración de GHRH o GHRP aumenta considerablemente los niveles de plasmáticos de GH **(Cordido et al., 1993)**, lo que demuestra que en obesos está conservada la capacidad hipofisaria para secretar GH. La respuesta de GH a GHRH en sujetos obesos se restaura, a niveles observados en sujetos alimentados normalmente, con el ayuno prolongado o con la pérdida significativa de peso **(Williams et al., 1984; Kelijman & Frohman, 1988)**. La respuesta de GH a otros estímulos provocadores también aumenta con la pérdida de peso **(Crockford & Salmon, 1970; Ball et al., 1972; Williams et al., 1984; Rasmussen et al., 1995b)**.

Los hombres obesos tienen defectos en la secreción pulsátil espontánea de GH que se traduce en hiposomatotropinismo. A pesar de la baja concentración de GH de 24 h observada en estos pacientes, la ritmicidad circadiana está conservada **(Veldhuis et al., 1991)**. En obesos, la disminución

de la concentración de GH es fruto tanto de la disminución de la pulsatilidad de la secreción de GH como del aumento de su aclaramiento metabólico **(Veldhuis et al., 1991)**. En hombres obesos, la concentración plasmática de GHBP permanece inalterada o aumenta ligeramente, sin que llegue a afectar a la pérdida de vida media de GH **(Veldhuis et al., 1991; Mercado & Baumann, 1993)**. En hombres, la vida media de GH se relaciona inversamente con el porcentaje de grasa corporal y positivamente con los niveles plasmáticos de E2 **(Veldhuis et al., 1995)**. Inicialmente, se informó que la disminución de la cantidad de GH producida en 24 h en hombres obesos se debía a la disminución del número de pulsos de GH en 24 hs sin cambios significativos en la cantidad de GH secretada en cada pulso ni en la amplitud de los mismos **(Veldhuis et al., 1991)**. Con el aumento del porcentaje de grasa corporal, la amplitud de los pulsos de GH (y la cantidad de GH secretada en cada pulso), disminuye progresivamente sin cambios en la frecuencia de los pulsos **(Veldhuis et al., 1995; Rasmussen et al., 1995a, 1995b; Riedel et al., 1995)**. La liberación espontánea de GH en 24 h en sujetos obesos aumenta 6 veces más tras 5 días de ayuno, comparado con los niveles observados normalmente en hombres jóvenes no obesos alimentados **(Clasey et al., 1995)**. En otro estudio con hombres obesos, tras 4 días de ayuno se observa un pequeño aumento, menor del doble, en la cantidad de GH liberada en 24h **(Riedel et al., 1995)**. Igualmente, la ingestión de una dieta muy baja en calorías durante 4 días, no aumentó la liberación de GH de 24 h **(Rasmussen et al., 1995a)**. La liberación de GH en 24 h se recupera a niveles normales con

la pérdida masiva de peso (**Rasmussen et al., 1995b**), pues el mecanismo neuroendocrino que controla la secreción de GH, recibe feed-back negativo del medio metabólico asociado con la obesidad.

En la obesidad, la secreción de GH está inhibida por el aumento de la secreción y/o acción de la SS hipotalámica. La administración de agonistas colinérgicos o arginina, que inhiben la liberación de SS, aumenta la respuesta de GH a GHRH en sujetos obesos (**Cordido et al., 1990; Maccario et al., 1997**). La administración de GHRP, que actúa como antagonista funcional de SS, también aumenta la respuesta de GH a GHRH (**Cordido et al., 1993**). Alternativamente, la secreción hipotalámica de GHRH y/o el hipotético ligando natural para el receptor GHRP, están disminuídos en la obesidad. La infusión pulsátil de GHRH durante 3 días, aumenta la producción de GH de 24 h en hombres obesos pero la respuesta aumentada es inversamente proporcional al porcentaje de grasa corporal (**Iranmanesh et al., 1998**). Estos datos sugieren que el déficit relativo de GHRH contribuye, pero no en exclusiva, al hiposomatotropismo de la obesidad.

La hiperinsulinemia asociada con la obesidad disminuye la concentración sérica de IGFBP-1 y aumenta los niveles de IGF-1 libre (**Frystyk et al., 1995**). El aumento de la biodisponibilidad de IGF-1 también inhibe la secreción de GH sin que aumente la concentración total de IGF-1 (**Clemmons & Underwood, 1991; Chapman et al., 1998**). En cualquier caso, la hiperinsulinemia por si misma es incapaz de explicar la reducción de la secreción de GH observada en la obesidad (**Chalew et al., 1992**). El aumento

de la concentración de AGL también inhibe la secreción de GH en sujetos obesos.

2.2.10. Ejercicio Físico

La intensidad y duración del ejercicio agudo, las cargas de trabajo, la musculatura implicada y el nivel de entrenamiento influyen en la respuesta de GH al ejercicio (**Sutton & Lazarus, 1976; Bunt et al., 1986; Chang et al., 1986; Vanhelder, Casey & Radomski, 1987; Felsing, Brasel & Cooper, 1992**). La intensidad del ejercicio también desempeña un papel clave, con un umbral de intensidad necesario antes de que se detecte un aumento significativo en la concentración de GH (**Chang et al., 1986; Felsing et al., 1992**). El ejercicio es capaz de estimular la secreción de GH a través de sus efectos sobre el hipotálamo. Varios neurotransmisores están implicados, pero la vía final común implica la estimulación de la secreción de GHRH y/o la inhibición de la liberación de SS (**Guistina & Veldhuis, 1998**). La actividad simpática también representa un mediador importante en la respuesta de GH al ejercicio agudo, a través de la activación de neuronas α 2-adrenergic a nivel central (**Guistina & Veldhuis, 1998**). Las evidencias actuales conceden prioridad a la modulación colinérgica de GH en respuesta, en detrimento de la importancia de las vías opiatérgicas (**Thompson et al., 1993; Guistina & Veldhuis, 1998**). La respuesta de GH al ejercicio no se altera por la inducción a corto plazo (2–3 semanas) de niveles plasmáticos hipogonadales o suprafisiológicos de testosterona (**Fryburg, et al., 1997**). La simple

determinación de la concentración de GH subestima la magnitud del aumento de la secreción de GH con el ejercicio, pues existen ciertas evidencias de que el ejercicio aumenta el aclaramiento de GH (**Thompson et al., 1993; Guistina & Veldhuis, 1998**). La respuesta de GH al ejercicio aeróbico disminuye en mujeres obesas comparadas con no obesas (**Kanaley et al., 1999**). En mayores, la respuesta de GH al ejercicio, tanto aeróbico como de musculación, también está disminuida (**Hagberg et al., 1988; Pyka, Wisell & Marcus, 1992**).

2.3. Ritmo Circadiano de GH

En la mayoría de los sujetos sanos la secreción de GH es máxima durante la noche, en estrecha asociación con la fase del sueño de ondas lentas (estadios 3 y 4) (**Takahashi, Kipnis & Daughaday, 1968**). El aumento de la secreción nocturna de GH se relaciona con los ritmos circadianos endógenos y, comparada con la secreción de GH matinal (7 a 12 hs) y del final del día (20 a 23 hs), la cantidad de GH secretada llega a duplicarse por la noche (23 a 4 hs) e incluso a triplicarse durante la franja de sueño, aunque el inicio del mismo se retrase hasta las 4 h am (**Van Cauter et al., 1992a**). La GH se secreta en forma de pulsos discretos, separados por períodos de quiescencia y su patrón de liberación contribuye a modular las acciones metabólicas. La amplitud y frecuencia de los picos de secreción de GH está regulada por factores fisiológicos, que actúan a nivel hipotalámico, y por la acción de varias hormonas y metabolitos que actúan directamente sobre la hipófisis. Hasta hace poco tiempo, la secreción de GH se consideraba totalmente pulsátil, negándose la existencia de una secreción basal (no pulsátil). Actualmente, se

sabe que una pequeña cantidad de GH, que representa el 6% o menos de la producción total diaria en hombres jóvenes sanos, se libera de forma no pulsátil (**Iranmanesh, Grisso & Veldhuis, 1994**). El aclaramiento metabólico de GH es dependiente de su concentración plasmática y de la tasa de filtración glomerular (**Haffner et al., 1994**). La cantidad de GH liberada, así como la cantidad media secretada en cada pulso, es constante en hombres sanos y esto se mantiene a lo largo de un amplio rango de edades (**Friend, Iranmanesh & Veldhuis, 1996**).

2.4. Acciones Biológicas de GH

La GH es una hormona que actúa no solo de forma endocrina, sino también auto y paracrina, desempeñando un importante papel en el metabolismo intermediario, y regulando de forma tejido-específica la expresión de diversos genes implicados en los procesos de crecimiento, metabolismo y diferenciación. Una vez finalizado el crecimiento somático esta hormona continúa participando endocrinamente en la regulación nutricional, pero también de forma auto y/o paracrina en los procesos de proliferación y diferenciación celular.

2.4.1. GH y Crecimiento

La GH desempeña acciones directas e indirectas sobre el crecimiento longitudinal. Sus acciones indirectas son mediadas principalmente por el IGF-1 sistémico, sintetizado en el hígado, o local fabricado en el cartílago de crecimiento en virtud a un mecanismo paracrino. El desarrollo longitudinal

del hueso depende del cartílago de crecimiento, el cual bajo la acción de la GH, determina el alargamiento de la diáfisis. Tras la pubertad, el incremento de esteroides sexuales lleva a la interrupción de este proceso, ya que el estradiol (generado en el varón por aromatización de la testosterona) bloquea la proliferación del cartilago, con lo que el hueso deja de crecer en longitud. Parte de los efectos locales de GH a nivel de los cartílagos de crecimiento se deben a un aumento de la síntesis de IGF-1 por los condrocitos, lo que no excluye el que otro mecanismo endocrino pueda participar en el crecimiento de este tejido, siendo el IGF-1 local el factor más importante en este proceso. Independientemente de este efecto mediado por IGF-1, la GH también participa en el crecimiento a través de sus importantes acciones en el metabolismo intermediario.

2.4.2. GH y Metabolismo

2.4.2.1. Acciones sobre el Metabolismo Proteico

La GH provoca una rápida activación de todos los procesos implicados en la neosíntesis proteica aumentando la captación celular de aminoácidos, la síntesis de mRNA y la actividad enzimática, sobre todo en el hígado. El balance nitrogenado pasa a ser positivo, con una disminución de los niveles plasmáticos de aminoácidos y urea. Así, la hormona promueve un mayor aporte de aminoácidos a los tejidos, favoreciendo los procesos de neosíntesis proteica, y disminuyendo el catabolismo proteico. Paralelamente se produce una retención de potasio, fosforo, magnesio, cloro, calcio, sodio y cloruro. Los

efectos anabolizantes de la GH se producen en múltiples tejidos, pero en el hígado es donde alcanzan su mayor expresión.

2.4.2.2. Acciones sobre el Metabolismo Lipídico e Hidrocarbonado

La acción prolongada de la GH sobre los tejidos produce una serie de efectos que en su conjunto se agrupan bajo el nombre de acciones anti-insulínicas. Disminuye la actividad de las vías implicadas en la utilización de glucosa, lo que induce hiperglucemia que se acompaña de un fuerte aumento de la lipólisis. Es esta la razón por la que altos niveles de la hormona mantenidos de forma crónica, como ocurre en la acromegalia, pueden inducir diabetes por agotamiento secretor de las células β del páncreas. Es también la razón por la que el gran pico secretor nocturno de GH, asociado al sueño, puede tener repercusiones importantes sobre los niveles circulantes de glucosa. En adultos GH-deficientes, la administración de GH produce un rápido descenso de la concentración de glucosa en sangre, de la secreción de insulina, junto con un aumento de la sensibilidad tisular a esta hormona y un descenso en la producción hepática de glucosa. Asimismo, pocas horas después la administración de GH se produce un aumento de los niveles de ácidos grasos libres en plasma. Además, desempeña un papel en la regulación de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos, ya que se ha observado en pacientes GH-deficientes, que existe un incremento de la colesterolemia, que se normaliza una vez iniciado el tratamiento con GH exógena; lo mismo ocurre al administrar la hormona a sujetos de edad avanzada. Los efectos sobre el metabolismo lipídico tienen su lógica funcional, ya que si

consideramos a la GH como una hormona de crecimiento, su acción básica como anabolizante debe acompañarse de un efecto de destrucción de los triglicéridos de reserva y posterior oxidación de los ácidos grasos que los formaban. De esta forma se consigue la energía necesaria para la neosíntesis proteica, evitándose la destrucción de los elementos plásticos. La traducción metabólica de esta acción sería la disminución del cociente respiratorio como expresión del mayor catabolismo lipídico.

2.4.3. Acciones No Metabólicas de GH

En las células hematopoyéticas, la hormona tiene un efecto mitogénico intenso, aunque aún más importante que este efecto es su acción antiapoptótica. Por otra parte, la hormona es un importante estimulante de la producción de eritropoyetina renal. Otra acción importante y muy selectiva de la hormona es la que lleva a cabo sobre el miocardio, donde parecen darse todos los requisitos para que se lleve a cabo un control de crecimiento por GH-IGF-1 mediante mecanismos autocrinos/paracrinos, que se traducen en proliferación miocárdica, pero también en antiapoptosis y modificación de la capacidad contráctil del músculo cardíaco. La producción local de GH, cerebral, y sus efectos también locales sobre IGF-1, parecen representar un importante sistema de respuesta al daño cerebral. La activación inmediata de ese sistema, tras traumatismo o hipoxia, permite por una parte poner en marcha la respuesta antiapoptótica, con la consiguiente disminución del daño por muerte neuronal, para en una segunda fase activar la proliferación de precursores que sustituyan a las neuronas perdidas. La GH también es

importante a nivel vascular, pues en el endotelio existen receptores para la hormona que traducen un mensaje para restaurar la pared dañada en procesos ateroscleróticos y facilitar la producción de NO.

2.4.4. Acciones Autocrinas y Paracrinas de GH

Ciertas localizaciones extrahipofisarias son capaces de sintetizar GH, cuya regulación es diferente a la producida por las células somatotropas de la hipófisis. Esto sugiere la existencia de una demanda local de la hormona, independiente o en asociación con la GH hipofisaria. Entre estas localizaciones se incluyen determinadas poblaciones neuronales en el SNC, células endoteliales vasculares, fibroblastos, células epiteliales del timo, células del sistema inmunitario o células epiteliales mamarias. Esta GH local presenta un efecto aditivo, no sinérgico, con la GH hipofisaria o la GH administrada exógenamente.

2.5. Acciones Biológicas de IGF-1

IGF-1, también conocido como somatomedina C, participa de forma ubicua en la regulación metabólica, el crecimiento estatural y la diferenciación celular (Jones & Clemmons, 1995; Le Bouc et al, 1996). Además de su capacidad para estimular la sulfatación del cartílago, en ausencia de GH (Salmon & Daughaday, 1957), ejerce un papel de control en los metabolismos glucídico, protéico y lipídico (Jones & Clemmons, 1995; Le Roith et al, 2001). Posee efectos *insulin-like*, con aumento de la utilización y captación periférica de la glucosa (esencialmente muscular) así como de la

síntesis proteica y el almacenamiento lipídico (**Boulware et al, 1994**). La administración de IGF-1 en humanos produce hipoglucemia dosis dependiente (**Guler et al, 1987; Turkalj et al, 1992**), aunque la actividad hipoglucemiante de IGF-1 represente menos del 10% de la que posee la insulina. Este efecto se debe a la débil afinidad de IGF-1 por el receptor de esta última y porque la captación de IGF-1 por las IGFBPs reducen su biodisponibilidad. **Hokama et al (1997)** sugieren que el aumento de la utilización de glucosa por el músculo, en respuesta a IGF-1, se debe, al menos parcialmente, al aumento de la expresión de transportadores de glucosa (GLUT 4) en la membrana. Este efecto es de especial interés durante los esfuerzos prolongados, en la medida que la concentración de insulina disminuye (**Purdon et al, 1993**). Así pues, IGF-1 puede sustituir a la insulina y aumentar el acceso de la glucosa al interior muscular, evitando los efectos pro-insulínicos sobre otros tejidos e inhibiendo claramente la glucólisis hepática. No obstante, todo aumento de la fracción biodisponible de IGF-1 conlleva un riesgo incrementado de hipoglucemia. Por otro lado, la mejora de la sensibilidad insulínica en el transcurso de un esfuerzo muscular o durante un entrenamiento, puede explicarse por el aumento de la acción biológica de IGF-1 sobre el músculo esquelético (**Clemmons, 2004**). Finalmente, IGF-1 también participa en la regulación del metabolismo fosfo-cálcico a nivel renal, al aumentar la reabsorción tubular de fósforo, así como la filtración glomerular (**Hirschberg et al, 1993**).

3. Eje Hipotálamo – Hipófisis – Adrenal (HPA)

Las neuronas CRH del núcleo paraventricular del hipotálamo sintetizan corticoliberina (CRH) y, aproximadamente el 50% de ellas, también sintetizan hormona antidiurética (ADH) (Watts, 2005). Estas neuronas se proyectan sobre la eminencia media donde liberan CRH a la circulación portal, que alcanza la hipófisis anterior y estimula la secreción de corticotropina (ACTH). A su vez, la ACTH hipofisaria es vehiculada a la circulación general para alcanzar la glándula suprarrenal y activar la secreción de glucocorticoides. Finalmente, los glucocorticoides secretados producen feed-back negativo directo, sobre hipófisis e hipotálamo, o indirecto – mediado por el hipocampo – sobre las neuronas CRH hipotálamicas (Uht et al, 1988; Sawchenko & Swanson, 1985).

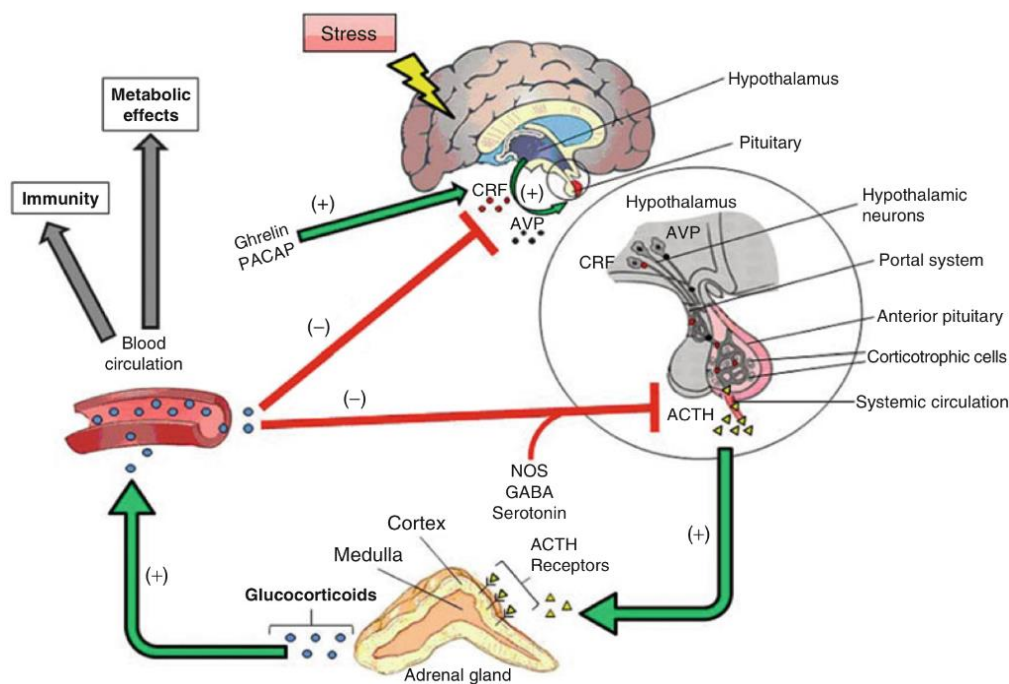


Figura 11: Eje Hipotálamo – Hipófisis – Adrenal (Constantini & Hackney, 2013).

3.1. Nivel Hipotalámico

El sistema CRH no se limita exclusivamente a las neuronas productoras, pues además del CRH secretado por el núcleo paraventricular del hipotálamo el sistema consta de: 1) dos tipos de receptores para CRHF (CRH-R1 y CRH-R2) **(Muller & Wurst, 2004)**, 2) una proteína fijadora de CRH (CRHBP) **(Linton et al, 1990)** y 3) varios ligando endógenos, además de CRH **(Vale et al, 1981)**, que incluyen urocortina (UCN) **(Vaughan et al, 1995)**, UCN II **(Reyes et al, 2001; Hsu & Hsueh, 2001)** y UCN III **(Hsu & Hsueh, 2001; Lewis et al, 2001)**. La distribución cerebral de las neuronas productoras de CRH y UCN es compatible con las funciones atribuidas al sistema-CRH **(Turnbull & Riviere, 1997)**. La administración central de CRH desencadena respuestas vegetativas **(Brown & Fischer, 1990; Heinrichs & Tache, 2001)**, aumenta el arousal general **(Koob et al, 1990)** y produce comportamientos de tipo ansioso **(Heinrichs & Tache, 2001; Krysiak et al, 2000)**. Asimismo, la administración de CRH inhibe el tono parasimpático mediante estimulación simpática cardio-respiratoria **(Fischer et al, 1982)** y disminución de la actividad digestiva **(Taché et al, 1990)**. UCN II y III tienen gran selectividad por receptores CRH-R2 **(Lewis et al, 2001)** y producen efectos ansiolíticos **(Hsu & Hsueh, 2001)**.

ADH es un péptido de 9 aminoácidos secretado, principalmente, por los núcleos supraóptico (NSO) y paraventricular (NPV) del hipotálamo **(Brownstein et al, 1980; Nishimura & Fan, 2003)**, que también se expresa en la estría terminal, la amígdala media y el núcleo supraquiasmático **(Dogterom et al, 1978; Buijs, 1978; DeVries et al, 1985)**. Se distinguen tres

tipos de receptores para ADH, denominados ADHR1a, ADHR1b y ADHR2 **(Michell et al, 1979; Jara et al, 1987)**. La liberación de ACTH también se produce por activación de receptores ADHR1b en la hipófisis anterior **(Antoni et al, 1984)**. Los receptores ADHR1a y ADHR2 se expresan, fundamentalmente, en riñones y vasos sanguíneos **(Bankir, 2001)**.

3.2. Nivel Hipofisario

ACTH es un péptido de 39 aminoácidos originado por excisión de la molécula de pro-opio-melano-cortina (POMC) **(Bicknell, 2008; Oliver et al, 2003; Raffin-Sanson et al, 2003)**. La expresión de ACTH está modulada negativamente por glucocorticoides y positivamente por Otros factores, como el péptido activador de adenilato-ciclasa hipofisaria (PACAP), catecolaminas, grelina, óxido nítrico sintetasa (NOS), L-DOPA, 5-HT y GABA, también afectan a la secreción de ACTH **(White, 2005; Arvat et al, 2001; Jankord et al, 2009)**. La liberación de ACTH se produce de manera pulsátil y está regulada por un mecanismo dependiente de calcio **(Gambacciani et al, 1987)**. Una vez en circulación, la ACTH activa los receptores de melanocortina tipo 2 (MC2R) localizados en las glándulas suprarrenales **(Xiu & Wikber, 1996; Gorrigan et al, 2011)**, para estimular la síntesis y secreción de glucocorticoides específicos de especie (p.ej. cortisol en humanos) **(Chan et al, 2011)**. En cuestión de segundos a varios minutos, la liberación de glucocorticoides suprarrenales activa los receptores GR y estimula la producción de anexina-1 (ANXA1), que bloquea la secreción de ACTH inducida por CRH **(John et al, 2008;**

Buckingham, 2006). El principal estímulo activador del eje HPA es el estrés, ya sea en forma de estresores psicológicos o físicos (p.ej. ejercicio, exposición al frío, infecciones, hipoglucemia o anestesia general) (**Buckingham et al,1992; Dallman et al,1987).**

3.3. Glándula Suprarrenal

Las glándulas suprarrenales están formadas por una corteza externa y una médula interna. La corteza a su vez esta formada por 3 capas perfectamente diferenciadas, que desde fuera hacia dentro son: 1) capa glomerulosa, 2) capa fascicular y 3) zona reticular. La capa más externa o glomerulosa, situada inmediatamente por debajo de la cápsula, sintetiza aldosterona. La capa intermedia o fasciculada, sintetiza fundamentalmente cortisol. Por último, la zona reticular, más interna y próxima a la médula, sintetiza andrógenos y también cortisol, aunque en menor cantidad que la zona fasciculada. Cortisol y aldosterona son, respectivamente, el principal glucocorticoide y mineralocorticoide secretados por la corteza suprarrenal, mientras que el principal andrógeno secretado es dehidroepiandrosterona (DHEA). Una vez sintetizadas, las distintas hormonas no se almacenan en la corteza suprarrenal sino que pasan directamente a sangre. El córtexadrenal también produce un compuesto ouabaína-like con efecto inhibidor de la enzima Na/K-ATPasa (**Hinson et al. 1995).**

La glándula adrenal necesita mantener un mínimo estímulo por ACTH, para preservar su estructura y función intactas. En ausencia de ACTH, la

secreción de cortisol disminuye rápidamente hasta niveles indetectables y las glándulas suprarrenales se atrofian. Este efecto secundario es el que se produce por el uso prolongado de altas dosis de corticoides sintéticos como antiinflamatorios que, a largo plazo, inhiben la secreción de ACTH. Esto se traduce en menor respuesta del eje HPA al estrés, lo que potencialmente es life-threatening. El eje HPA puede tardar más de 2 años en recuperarse completamente de los efectos supresores después de un tratamiento con glucocorticoides exógenos (Graber et al. 1965).

3.3.1. Ritmo Circadiano de Cortisol

La secreción de cortisol no se produce de modo continuo, sino episódico. Su secreción es intermitente en períodos de pocos minutos, de manera que el número y duración de los picos de secreción varía a lo largo del día, con un cénit entre las 4-8 h y un nadir entre las 20-24 h. Estas variaciones en la frecuencia y amplitud de la secreción de cortisol representan su ritmo circadiano. Este patrón de secreción es intrínseco del hipotálamo e independiente del control por retroalimentación negativa del cortisol. El ritmo circadiano está regulado por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo que es el principal sincronizador de los ritmos biológicos del organismo. Más del 90% del cortisol plasmático circula unido a proteínas y el resto lo hace en forma libre. Una pequeña cantidad se fija a la albúmina y a otras proteínas, pero la mayor parte circula unida a la globulina fijadora de corticoides (CBG) o transcortina que liga, aproximadamente, el 70% del

cortisol protegiéndolo de su degradación y aclaramiento renal, además de servir como reservorio circulante de esta hormona.

3.3.2. Acciones Biológicas de Glucocorticoides

Los glucocorticoides se denominan así por sus efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. En el metabolismo intermediario desempeñan un papel antagonista de la insulina, produciendo un efecto hiperglucemiante y diabetógeno que fomenta el depósito hepático de triglicéridos y el aumento de grasa corporal. Aumentan la gluco-génesis por activación de la enzima glucógeno-sintetasa e inhibición de la enzima glucógeno-fosforilasa (**Stalmans & Laloux, 1979**). También aumentan la gluco-neo-génesis hepática por varios mecanismos, entre los que se incluyen la activación directa de las enzimas glucosa-6-fosfatasa y piruvato-quinasa y la movilización de sustratos glucogénicos de los tejidos periféricos como resultado del aumento del catabolismo proteico y de la lipólisis (**Exton, 1979**). Asimismo, los glucocorticoides inhiben la captación y utilización de glucosa por los tejidos periféricos (**Exton, 1979, Fain, 1979**) además de tener un papel permisivo en la acción de otras hormonas gluco-neo-génicas como glucagón, adrenalina (**Malbon et al., 1988**) o GH, cuyo papel es importante en situaciones de ayuno prolongado al actuar como protectoras de la hipoglucemia fomentando la gluco-neo-génesis.

Las acciones anti-inflamatorias e inmuno-supresoras adquieren relevancia cuando aumentan los niveles de glucocorticoides en respuesta al

estrés agudo (**Munck et al., 1984**), o bien en caso de manejo farmacológico de corticoides. Los glucocorticoides disminuyen el número de linfocitos y monocitos circulantes y aumentan los granulocitos, por redistribución de estas poblaciones leucocitarias entre distintos compartimentos corporales. El funcionamiento del sistema inmunológico se afecta por inhibición de la activación y proliferación de linfocitos B (**Cupps et al., 1985**), inhibición de la diferenciación monocitaria e inhibición de la capacidad fagocítica y citotóxica de macrófagos (**Orth et al., 1992**). Los efectos anti-inflamatorios de los glucocorticoides se deben, en parte, a la inhibición de la síntesis y liberación de algunos mediadores inflamatorios (**Fauci, 1979**), entre los que se incluyen histamina y PGs (**Flower, 1986**).

El cortisol aumenta la acción vasopresora de catecolaminas mediante la inducción de sus receptores en el músculo liso vascular, de modo que la carencia de cortisol suele producir hipotensión por disminución del tono arteriolar y viceversa; el exceso de glucocorticoides se asocia con hipertensión. A pesar de su efecto sobre el catabolismo proteico, los glucocorticoides aumentan la síntesis de proteínas en el músculo cardíaco.

Los glucocorticoides tienen efectos sobre el balance hidro-electrolítico, mediados por receptores de glucocorticoides más que por la interacción con receptores mineralocorticoides. El déficit de glucocorticoides se traduce en la incapacidad para excretar una sobrecarga hídrica y se asocia con aumento de los niveles plasmáticos de hormona antidiurética (ADH) (**Raff, 1987**). El papel

de los glucocorticoides en el mantenimiento de la capacidad de excreción de una sobrecarga salina se debe al efecto de los glucocorticoides sobre la tasa de filtración glomerular, pero también a la estimulación de la síntesis de péptido natriurético auricular (PNA) por efecto de los glucocorticoides (**Gardner et al., 1986**). El PNA antagoniza la acción de la hormona antidiurética (ADH), en el tubo colector de la nefrona distal, con lo cual se produce un aumento de diuresis y natriuresis.

Los glucocorticoides tienen varios efectos sobre el hueso y el metabolismo osteo-mineral, entre los que se incluyen: 1) disminución de la absorción digestiva de calcio con aumento de paratohormona (PTH), 2) inhibición de la función osteoblástica con disminución de la formación ósea y 3) aumento del número de osteoclastos que incrementan la resorción ósea (**Hahn et al., 1979**). La consecuencia directa de estos efectos es la aparición de osteoporosis asociada al exceso crónico de glucocorticoides. En el tejido conectivo, los glucocorticoides inhiben la proliferación de fibroblastos y su correspondiente producción de colágeno y glucosaminglicanos, por lo cual se afectan los procesos de reparación cutánea (**Leibovich & Ross, 1975**).

Los glucocorticoides afectan al patrón de sueño, la cognición y la recepción de estímulos sensoriales (**McEwen, 1979**). Su exceso desempeña un papel facilitador en los trastornos depresivos (**Beam & Raven, 1993**), pues el cortisol estimula la actividad de enzimas que participan en la biosíntesis de adrenalina y tanto el exceso como el déficit de esta hormona, pueden afectar el estado de ánimo.

Los efectos sobre el desarrollo incluyen la inhibición del crecimiento lineal en niños cuyos niveles de glucocorticoids sean 2 a 3 veces más altos de lo normal (**Loeb, 1976**). En cualquier caso, el mecanismo no está muy claro, pues los glucocorticoids aumentan la respuesta de GH a GHRH y no suprimen los niveles de IGF-1 como mediador de los efectos de GH (**Wehrenberg et al., 1983**). Los glucocorticoids también estimulan la diferenciación de algunos tipos celulares, entre los que se incluyen las células de la glándula mamaria y el pulmón. De especial interés son las células pulmonares, de cuyo desarrollo normal son responsables los glucocorticoides al estimular la secreción de surfactante por los neumocitos del pulmón fetal, y el SNC donde los glucocorticoides controlan la diferenciación de las células epiteliales de la cresta neural en células cromafines. Durante el desarrollo fetal de las glándulas adrenales, los precursores de la cresta neural migran al interior de la glándula adrenal expuesta al efecto de los glucocorticoides. Como resultado de esto, la zona interna de las adrenales deja de expresar genes neuronales específicos y adquieren las características morfológicas de las células cromafines medulares, empezando a producir enzimas que producen la síntesis de catecolaminas (**Ballard, 1979**).

E. Menstruación y Deporte

1. Menarquia

La aparición de las primeras menstruaciones (menarquia) no significa que la maduración puberal haya finalizado, pues llegado ese momento, los cambios morfológicos (crecimiento, composición corporal, maduración de las glándulas mamarias) aún no han culminado y la función reproductora no está definitivamente establecida. Los primeros ciclos menstruales de la adolescente se caracterizan por su longitud irregular, la variabilidad de la duración, la abundancia de reglas y la frecuencia de anovulación. La irregularidad de los ciclos menstruales es máxima durante el primer año tras la menarquia. En general, los ciclos largos son más frecuentes que los ciclos cortos, fluctuando el intervalo entre sangrados desde los 15 días hasta varios meses, con reglas a menudo largas y abundantes durante el primer año. Esto evoluciona gradualmente a lo largo de los siguientes 3–5 años, pues en la mayoría de las adolescentes, los ciclos menstruales son anovulatorios los primeros 12–18 meses, en el 55–82% son anovulatorios los 2 primeros años, en el 30–55% entre los 2–4 años e incluso en el 20% se mantienen así hasta 5 años después de la menarquia **(Hillard, 2008; Parera & Colomé, 2010)**.

A lo largo del último siglo, la edad de inicio de las primeras menstruaciones (menarquia) ha disminuido en relación con los cambios en el modo de vida así como por la mayor incidencia de sobrepeso y obesidad en

adolescentes (**Zacharias & Wurtmann, 1969; Anderson et al, 2003**). El retraso en la aparición de la menarquia (amenorrea primaria) se caracteriza por ausencia de menstruación en chicas mayores de 15 años cuando, en el 95% de los casos, los sangrados deben iniciarse entre los 8–13 años de edad. En España, la edad media de la primera menstruación, es de 12,6 años y, en general, se produce de 2 a 3 años después de empezar a desarrollarse los caracteres sexuales secundarios. Puesto que la menarquia es un “signovital” de salud en las adolescentes, el retraso de varios años en la edad de su aparición, es objeto de especial interés por las posibles consecuencias futuras para la salud de la mujer (**Díaz et al, 2006**).

En las disciplinas deportivas que exigen un gran desgaste físico, son frecuentes los retrasos en la edad de la menarquia. El retardo medio observado es de 1 año, con valores extremos de 0,4 a 1,5 años. Excepcionalmente, las primeras reglas no se producen hasta los 17–20 años de edad, independientemente de la absoluta normalidad en el desarrollo mamario, la pilosidad pubiana y los genitales externos. En principio, el retraso de las primeras menstruaciones, en relación con la práctica deportiva intensa, no afecta la adquisición del pico de masa ósea (**Courteix et al, 2007; Maïmon et al, 2010**), excepto en caso de coexistir un déficit energético por aporte alimentario insuficiente.

En el momento actual no se sostiene la teoría clásica del peso crítico, que propone un peso corporal mínimo de 48,5 kg por debajo del cual no se

produce la menarquia, independientemente de la edad o la talla corporal **(Frish & Revelle, 1971)**, pues las chicas con mayor estatura tienen un peso neto superior al peso crítico en el momento de tener su primera menstruación. Según diferentes estudios, el peso medio en el momento de las primeras reglas fluctúa ampliamente de 32 a 64 kg, pero más importante que el peso, es el porcentaje de grasa corporal mínimo necesario para que se inicien los ciclos menstruales, pues raramente se producen si este es inferior al 17%.

2. Alteraciones Menstruales en el Deporte

2.1. Antecedentes

En el año 1952, con motivo de un Simposio Internacional de Medicina del Deporte en Helsinki, se trató en profundidad el asunto de la influencia del deporte sobre la función ovárica **(Ingmann, 1953)**. La mayoría de los estudios realizados hasta ese momento, no hacían referencia a los cambios cíclicos de la mucosa uterina y su relación con el ejercicio **(Hellebrandt & Meyer, 1939)**, si bien, alguno de ellos había informado de irregularidades menstruales ocasionales y aumentos del flujo menstrual con la práctica de ejercicio físico intenso **(Duentzer & Hellendall, 1930)**. Dado que estos informes procedían de niñas jóvenes, en una edad en que las irregularidades menstruales son la norma más que la excepción, los autores pensaron que estas observaciones podrían ser el resultado de la tensión emocional por la competición más que de la actividad física en sí misma.

Ingmann presentó los resultados de 107 cuestionarios obtenidos a partir de una muestra de atletas finlandesas de alto nivel. El 17% de las atletas encuestadas declararon tener alteraciones menstruales. Años después, **Ederlyi (1962)** informó de un 12% de alteraciones menstruales en un grupo de 557 atletas húngaras. Al igual que en el estudio de Ingmann, el porcentaje de irregularidades fue muy bajo, contradiciendo la idea dominante hasta el momento, de que el deporte de competición perjudicaba el organismo de la mujer. En general, los primeros estudios desarrollados entre 1952 y 1967, demostraron un débil impacto del deporte sobre la función menstrual; no obstante, el progresivo aumento de practicantes así como la intensidad creciente de los esfuerzos deportivos, terminarían modificando este punto de vista.

A lo largo de los años 70, se confirmó la relación entre el deporte y la incidencia de alteraciones menstruales en disciplinas tan diversas como la carrera de fondo, el tenis, la natación, la gimnasia, la danza o el patinaje. **Zaharieva (1972)**, publicó un estudio realizado con mujeres deportistas de 10 países participantes en los JJOO de Tokio en 1970. Estas mujeres tenían entre los 16 y 33 años de edad y participaron en competiciones de atletismo, natación, gimnasia y voleibol. Su experiencia oscilaba entre los 5 y 12 años de entrenamiento y competición. El ciclo menstrual fue regular en el 92,4% de la muestra. En el 89% la duración de la menstruación fue entre 3 y 6 días. La cantidad de flujo menstrual fue moderada en el 63%, abundante en el 15% y ligero en el 15%. Alrededor de un 41,5% de estas mujeres informaron de

alteraciones de su función menstrual tras los entrenamientos y las competiciones; no obstante, un 81,6% declararon recuperar la regularidad del período inmediatamente tras una competición importante. El autor concluyó su estudio afirmando que el entrenamiento y la competición no parecían afectar especialmente la función menstrual de las deportistas de alto nivel.

Elderlyi (1976) observó que una actividad deportiva excesivamente agotadora, podía dar lugar a cualquier tipo de alteración menstrual, o una combinación de las mismas. Del total de deportistas incluídas en su estudio, el 9,3% sufrieron alteraciones menstruales, siendo mayor la incidencia entre las chicas más jóvenes (15 – 17 años). **Feicht et al (1978)** constató que las corredoras de fondo presentaban mayor incidencia de alteraciones a medida que aumentaban las distancias de entrenamiento. De las atletas que corrían una media de 130 km a la semana, el 50% se encontraban en situación de amenorrea. En 1979 dos grupos de investigación diferentes informaron al mismo tiempo, de la incidencia aproximada de un 50% de alteraciones en la ovulación en deportistas (**Webb, 1979; Dale, 1979**). El primero se basó únicamente en el interrogatorio obviando con ello las alteraciones asintomáticas, que a su vez son las más frecuentes y el segundo solo estudió un ciclo menstrual, subestimando así en un 38% la frecuencia de alteraciones ovulatorias (**De Souza et al, 1998**). El estudio de **Webb (1979)** se basó en cuestionarios efectuados a 58 atletas americanas que habían participado en los JJOO de Montreal en 1976. El 59% de las atletas encuestadas presentaron modificaciones de su ciclo menstrual, oscilando las anomalías más frecuentes

desde simples retrasos de la regla hasta la absoluta supresión de uno o más ciclos menstruales.

El año 1979 marcó el comienzo de las valoraciones hormonales en deportistas. **Dale (1979)** demostró, por primera vez, que los problemas del ciclo en la mujer deportista eran de origen hipotálamo–hipofisario, con modificación en la secreción de gonadotropinas y disminución de la tasa de estrógenos. En su estudio observó un aumento de alteraciones de la función ovárica bajo efecto de los entrenamientos. El 34% de las deportistas que corrieron más de 50 km/sem, presentaron alteraciones menstruales, frente al 23% que corrió entre 8 – 50 km/sem y el 4% de las sedentarias control. Mediante evaluaciones hormonales durante el ciclo menstrual, se demostró que del total de corredoras estudiadas, únicamente ovulaban el 50% de las fondistas, frente al 67% de las aficionadas y 83% de las sedentarias. El 50% de las atletas que corrieron más de 50 km/sem, no presentaron pico de LH, mostraron ausencia de elevación de P4 en la segunda fase del ciclo y un descenso global de E2 con disminución de su ciclicidad.

2.2. Incidencia por Deportes

La incidencia de alteraciones menstruales en deportistas varía según las disciplinas, siendo mayor en los deportes en los que la optimización de la composición corporal representa un factor de éxito como es el caso de los deportes “estéticos”, los deportes de resistencia y los deportes por categorías de peso. Cuanto menor porcentaje de grasa corporal, mayor volumen de

entrenamiento y juventud de la deportista, mayor es la incidencia de alteraciones. En deportistas, la frecuencia de ciclos irregulares varía del 12 al 100% según la disciplina considerada, mientras que en sedentarias la frecuencia estimada es del 5 al 15%. En un estudio mediante cuestionarios con 226 deportistas de alto nivel, se demostró hasta qué punto podía ser diferente la incidencia de alteraciones menstruales de una disciplina deportiva a otra (**Wolman & Harries, 1989**). La incidencia global de irregularidades menstruales se cifró en el 52%, encontrando variaciones considerables entre disciplinas deportivas y confirmando una mayor incidencia en gimnastas (100%) y más baja en las jugadoras de badminton (0 %). Entre ambos extremos, las incidencias fueron del 70% en ciclistas (30% amenorrea y 40% oligomenorrea), 65% en corredoras, 52% en bailarinas, 31% en nadadoras y 17% en jugadoras de hockey.

Tortsvet & Sundgot-Borgen (2005) publicaron los resultados de una encuesta realizada a 1276 deportistas noruegas de alto nivel de edades comprendidas entre los 13 y 39 años, en la que observaron una mayor incidencia de problemas menstruales en los deportes en los que el porcentaje de grasa era más bajo (deportes de resistencia, estéticos y de categoría de peso) en comparación con los otros deportes (deportes técnicos, deportes de equipo) y las sedentarias control. Las alteraciones menstruales recogidas comprendían amenorrea, oligomenorrea y fase lútea corta. Al basarse el estudio en un cuestionario, no se tuvieron en cuenta las anomalías subclínicas. La incidencia más alta la encontraron en deportes de componente estético

(30 %) y deportes de resistencia (30,5 %) comparada con la incidencia de alteraciones para el conjunto de la población deportista, cifrada en 16,5 %. El 21,9% de las deportistas de disciplinas estéticas y el 10,6% de las deportistas de resistencia presentaron amenorrea primaria (versus el 7,3 % del conjunto de deportistas y el 2% de la población general). Las deportistas del grupo «deportes asociados a delgadez» presentan una tasa de alteraciones menstruales superior a la de las deportistas del grupo «deportes no asociados a delgadez» y a los controles. La tasa más elevada se encuentra igualmente en los deportes estéticos (30%) y los deportes de resistencia (30,5%). Solamente en los deportes que predomina la delgadez o requieren un peso específico, aumenta el riesgo padecer alteraciones menstruales. El IMC, al igual que los scores patológicos obtenidos por cuestionario, contribuyen a explicar las alteraciones. **Maitre (2008)** pasó un cuestionario a 400 deportistas de élite francesas, observando que el 55 % de ellas, sin diferenciarlas por deportes, presentaban ciclos irregulares. La incidencia de problemas menstruales en los deportes de pelota (fútbol, baloncesto, voleibol, balonmano) y en los deportes técnicos (tiro, golf, equitación), fué similar a la población general.

2.3. Tipo de Alteraciones

Con la llegada de las primeras determinaciones hormonales se demuestra que la amenorrea de la deportista solo representa un extremo del problema, pues en realidad forma parte de un continuo de alteraciones ováricas cuya gravedad discurre en paralelo a la importancia del déficit

energético acompañante. Los análisis muestran que, la insuficiencia lútea y la anovulación representan las alteraciones más frecuentes observadas en estas mujeres; no obstante, la mayoría de los problemas se asocian a ciclos asintomáticos de duración normal, que no pueden diagnosticarse mediante análisis hormonales ni identificarse a partir de estudios basados exclusivamente en cuestionarios. **Shangold (1979)** fué la primera en demostrar que el deporte, practicado incluso a intensidades moderadas, podía ocasionar insuficiencia lútea sin afectar la regularidad de los ciclos. **Ellison & Lager (1986)** confirman este hallazgo, pero fueron **De Souza et al (1998)** quienes informaron de la gran frecuencia de insuficiencia lútea en deportistas a partir de un estudio comparativo de mujeres deportistas vs sedentarias, a las que se efectúan determinaciones hormonales diarias durante 3 ciclos menstruales consecutivos. Las deportistas eran aficionadas, sin ninguna intención competitiva, y presentaban ciclos menstruales con la misma regularidad y duración que las sedentarias. Del total de deportistas, solo el 42% presentaron ciclos ovulatorios frente al 91% de las sedentarias. El 42% de las deportistas presentaron insuficiencia lútea y el 16% ciclos anovulatorios. A lo largo del estudio solo el 21% de las deportistas tuvieron ciclos ovulatorios constantes, lo que representó una incidencia de alteraciones ovulatorias del 79% a lo largo de tres ciclos menstruales consecutivos.

De Souza et al (1998) y **Warren & Perlroth (2001)** demostraron la existencia de un aumento creciente de alteraciones menstruales en deportistas, que oscilaban desde los ciclos ovulatorios a la insuficiencia lútea y anovulación, para terminar finalmente en oligomenorrea y amenorrea bajo los efectos del entrenamiento crónico. El ejercicio puede afectar la función ovárica según un continuo reversible y paralelo a la importancia del déficit energético asociado, siendo la insuficiencia lútea y la anovulación las dos anomalías ováricas más frecuentemente observadas en deportistas, con la particularidad de presentarse la mayoría de las veces de forma asintomática.

Los primeros estudios hacían referencia, exclusivamente, a las irregularidades menstruales y la amenorrea. Las investigaciones más recientes demuestran que en deportistas se puede encontrar cualquier grado de alteración de la función ovárica, desde la insuficiencia lútea a la amenorrea pasando por la anovulación. La amenorrea es fruto de la inhibición total del eje gonadotropo frente a la inhibición transitoria, más o menos intensa, ligada al resto de problemas (insuficiencia lútea, ciclos anovulatorios). A su vez, el grado de las alteraciones observadas correlaciona con la importancia del déficit energético; es decir con la intensidad de los entrenamientos y el nivel de exigencia metabólica.

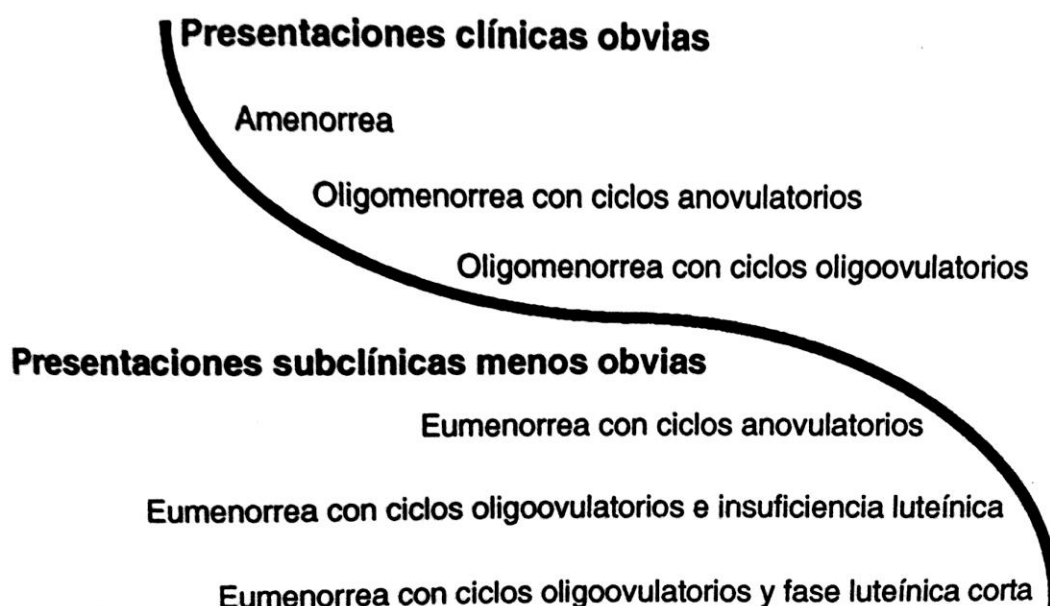


Fig 12 : Continuum de alteraciones menstruales (De Souza et al, 1995).

2.3.1. Amenorrea

Las alteraciones del ciclo menstrual en deportistas y en mujeres activas, en respuesta a la práctica voluntaria de ejercicio y a la restricción alimentaria moderada, han sido bien documentadas, informándose de la existencia un continuo de alteraciones reproductoras que oscilan desde los defectos sutiles de la fase lútea y los ciclos anovulatorios hasta las presentaciones más severas como la amenorrea (Ellison, 1990; De Souza, 2003). La amenorrea representa el extremo de las alteraciones ováricas y en muchas ocasiones, su ausencia satisface a la deportista por encontrarla cómoda o inherente a su práctica deportiva, pudiendo estar enmascarada su existencia, en algunos casos, por la toma de la píldora anticonceptiva. En ausencia de toma de

anticonceptivos, la amenorrea se asocia con el déficit extremo de E2, pues las alteraciones menstruales menos severas cursan con menor déficit de estrógenos. Asimismo, la amenorrea se asocia con las secuelas clínicas más graves **(De Souza, 2003)**. La amenorrea de la deportista es de origen hipotalámico (AHF), con bajos niveles de Gn y supresión de la síntesis de esteroides ováricos **(Veldhuis et al., 1985)**. En la literatura existen varias acepciones **(Loucks and Horvath, 1985)**, considerándose la definición más conservadora aquella que define la amenorrea como la ausencia de sangrado durante un mínimo de 3 meses. En deportistas, la prevalencia de amenorrea oscila del 1 al 66 %, en función del deporte practicado **(Feicht et al., 1978; Dale et al., 1979; Schwartz et al., 1981; Sanborn et al., 1982; Carlberg et al., 1983; Loucks and Horvath, 1985)**, afectando sobre todo a los deportes en los que el bajo peso corporal representa una ventaja competitiva, como es el caso de las carreras de fondo, el ciclismo de ruta, la natación sincronizada o los deportes con categorías de peso. Esta prevalencia supera con creces la estimada en mujeres sedentarias, que oscila del 2 al 5 % **(Drew, 1961; Petterson et al., 1973)**. En la carrera a pie, los estudios informan de una incidencia de amenorrea del 30 al 65%, en el ciclismo del 12 al 30%, en gimnasia hasta el 70% y en natación del 12 al 13%. **Loucks & Horvath (1985)** observaron que los datos sobre incidencia de amenorrea en atletas, variaban mucho dependiendo de la definición de amenorrea empleada en la población de estudio. En la población general, la incidencia de amenorrea primaria sin retraso puberal es del 0,65 al 1%. En el estudio de **Beals (2002)**, con 425

deportistas universitarias pertenecientes a 15 disciplinas deportivas diferentes, se informó de una tasa de amenorrea primaria del 7,4% que en las disciplinas estéticas (gimnasia, baile, saltos de trampolín) alcanzó el 22,2%. **Maitre (2008)** informó de una incidencia de amenorrea del 7%, siendo muy baja en los deportes de equipo (2% en baloncesto y voleibol), esgrima (0%) y deportes técnicos. **Warren (1980)** demuestra que el hipogonadismo prolongado, provocado por déficit energético, se asocia con retraso significativo en la edad de la menarquia en bailarinas jóvenes.

2.3.2. Oligomenorrea

La oligomenorrea se define como la presencia de ciclos menstruales irregulares e inconsistentes, de 36 a 90 días de duración (**Loucks and Horvath, 1985**), cuya presentación menstrual dificulta su estudio debido a su naturaleza inconsistente. Hasta el momento, no existen datos definitivos sobre la prevalencia de esta alteración menstrual en mujeres deportistas, excepto las observaciones sobre la existencia de ciclos irregulares (**Loucks and Horvath, 1985**), de manera que, en muchos estudios, este trastorno se agrupa incorrectamente bajo la denominación de amenorrea (**Tomten et al., 1998; Gremion et al., 2001; Csermely et al., 2002; Cobb et al., 2003**). Puesto que el acceso a las determinaciones hormonales diarias no siempre es posible, los investigadores han utilizado la definición para considerar como oligomenorrea la presencia de 4 o menos ciclos menstruales al año (**Cobb et al., 2003**). El perfil ovárico de una deportista oligomenorreica es errático, impredecible, con una supuesta baja producción de E2 y folículos

compitiendo por alcanzar la dominancia. Los ciclos oligomenorreicos pueden ser ovulatorios o anovulatorios, si bien el evento final es la descamación del revestimiento endometrial en respuesta al aumento de los niveles de E2, con independencia de producirse o no la ovulación. En la literatura se describen ciclos oligomenorreicos caracterizados por un cierto grado de hipoestronismo relativo.

2.3.3. Anovulación

La anovulación consiste en la ausencia de evento ovulatorio asociado a una baja secreción de LH y FSH, niveles reducidos de estrógenos y ausencia de luteinización (**Hamilton-Fairly & Taylor, 2003**). En los ciclos anovulatorios la longitud del ciclo es variable y por consiguiente se asocia con oligomenorrea. A pesar de que la anovulación se caracteriza por bajos niveles de E2 y P4 a lo largo del ciclo, se mantiene el debate en lo que respecta a los criterios clínicos específicos que confirman la anovulación (**Malcolm & Cumming, 2003**). **De Souza et al (1998)** han informado de una prevalencia de ciclos anovulatorios del 16%, manteniéndose el sangrado regular cada 26 – 32 días pero sin llegar a producirse la ovulación, en mujeres que practican ejercicio recreacional. En un estudio con deportistas de primer nivel, **McConnell et al (2002)** informan de un 32% de anovulación con mantenimiento ciclos regulares de 26 a 32 días de duración. En todos estos casos aparece un nivel de E2 aumentado, comparado con los ciclos amenorreicos, lo que se demuestra mediante la determinación urinaria diaria de esteroides ováricos, que confirman una mayor producción de E2 a lo largo

de un período de 30 días comparado con un período equivalente en deportistas amenorreicas.

2.3.4. Insuficiencia Lútea (DFL)

La insuficiencia lútea (DFL) consiste en la producción inadecuada de progesterona por el cuerpo lúteo, ya sea en cantidad o en duración, no permitiendo la transformación secretora del endometrio de cara a la implantación (**Jones, 1949 y 1991**). Esta insuficiencia se asocia con problemas de foliculogénesis. Se han descrito DFL tanto en mujeres que participan ejercicio intenso así como en aficionadas (**Ellison and Lager, 1986; Broocks et al., 1990; Beitins et al., 1991; Winters et al., 1996; De Souza et al., 1998; De Souza, 2003**). En mujeres con DFL, el ovario funciona adecuadamente con miras a la ovulación, pero inapropiadamente de cara a mantener la implantación, puesto que esta última depende de la adecuada luteinización progestacional (**Jones, 1976; Balasch and Vanrell, 1987**). Los DFL que se producen en deportistas y mujeres activas, se asocian con disminución de la producción de P4 durante la fase lútea, lo que se conoce como fase lútea defectuosa o insuficiencia, en consonancia con la baja calidad del endometrio secundariamente a los bajos niveles de P4. La disminución de P4 se produce tanto en cantidad como en la duración de su secreción que en un ciclo normal sucede entre los días 26 y 32 (**Jones, 1976; Balasch and Vanrell, 1987**). Las mujeres con DFL asociado al ejercicio continúan ovulando, pero mucho más tarde del día 12-14, como sucede en los ciclos “normales” ovulatorios. La ovulación sucede sobre el día 20 o incluso más tarde (**De Souza, 2003**), como

reflejo del acortamiento de la fase lútea. Más tarde es sinónimo de fases lúteas de aproximadamente 10 días de duración y que se presentan con o sin insuficiencia producción de progesterona (**Sherman and Korenman, 1974; Strott et al., 1970; Jones, 1976; De Souza, 2003**). Clínicamente, la producción insuficiente de P4 asociada con DFL produce crecimiento follicular asincrónico en el siguiente ciclo menstrual, comprometiendo la maduración del oocito y la función diferenciada (fuera de fase) del endometrio. Todos estos factores se asocian con bajos índices de fecundidad (infertilidad) y elevada tasa de pérdidas embrionarias (abortos espontáneos) (**Jones, 1976; Balasch and Vanrell, 1987**). Además de los cambios de longitud de la fase lútea y de la concentración de P4, la duración de la fase folicular se prolonga junto a la disminución de E2 urinario excretado diariamente entre los días 2-12 de la fase folicular y durante la fase lútea, en mujeres deportistas con DFL (**Winters et al., 1996; De Souza et al., 1998**). La prevalencia de DFL en mujeres sedentarias es controvertida, pero se estima entre el 2 – 5% que aumenta hasta el 3 – 20% en mujeres infértiles (**McNeely & Soules, 1988; De Souza et al., 1998**). Los DFL son más prevalentes en deportistas que en mujeres sedentarias, representando la alteración menstrual más frecuente en relación con el ejercicio (**McNeely and Soules, 1988; De Souza et al., 1998**).

La insuficiencia lútea se caracteriza por una duración inferior a 10 días (a veces solo 4 ó 5 días), y bajos niveles de P4 durante la última mitad del ciclo, si bien la duración total del ciclo puede ser normal o ligeramente más corta. Este fenómeno se debe a la presencia de bajos niveles de Gn en la fase

folicular del ciclo, probablemente causados por ralentización de la frecuencia de pulsos hipotalámicos de GnRH. **Prior et al (1982)** y **Shangold et al (1979)** sugieren que el grado de acortamiento de la fase lútea es proporcional a las distancias recorridas semanalmente en los entrenamientos. Según **Prior (1988)**, una fase lútea acortada es, a priori, una condición benigna que no precisa tratamiento a menos que se desee la fertilidad. Aunque se desconoce el umbral mínimo de P4 plasmática necesario para iniciar o mantener un embarazo, la fase lútea defectuosa se acompaña de una transformación secretora inadecuada del endometrio que produce infertilidad. Asimismo, es muy probable que un ciclo menstrual con fase lútea acortada evolucione hacia amenorrea secundaria. **Shangold (1979)** fue la primera en demostrar que el deporte, practicado incluso a intensidades moderadas, puede ocasionar insuficiencia lútea asintomática. En su investigación encuentra una relación inversa entre la longitud de la fase lútea y la cantidad de entrenamiento semanal, demostrando una disminución de los niveles de P4 a mitad de la fase lútea, coincidiendo con el doblaje de las distancias de entrenamiento. Shangold demostró que esta insuficiencia lútea ligada al deporte no se podía sospechar en base a la longitud del ciclo menstrual, el cual se mantenía siempre dentro de los límites normales.

Sherman & Korenman (1974) demostraron una disminución de los niveles de FSH en las mujeres con insuficiencia lútea. **Ellison & Lager (1986)** demostraron la presencia de insuficiencia lútea en deportistas recreacionales que corrían una media de 20 km/sem, aún en presencia de ciclos

perfectamente normales y regulares. Independientemente de no observar alteración alguna en la longitud de los ciclos, se confirma una disminución de los niveles medios y máximos de P4 en la fase lútea. Esto resultados confirmar que una actividad física incluso moderada puede alterar la función reproductora sin que se sospeche por las características del ciclo menstrual. **Bonen (1986)** hizo referencia a varios estudios en los que se informaba de la elevada frecuencia de fases lúteas cortas (también llamadas fases lúteas defectuosas) en deportistas, aunque la apariencia normal de la menstruación invitaba a creer que el ciclo menstrual era normal. **Broocks et al (1990)** estudiaron el ciclo menstrual de 17 corredoras de jogging que corrían de 20 a 30 km/sem, observando que el 41 % de ellas presentaba insuficiencia lútea. El seguimiento de la primera fase del ciclo mediante ecografía transvaginal le permitió demostrar la alteración de la foliculogénesis y el análisis diario de los niveles de progesterona, en la segunda fase del ciclo le permitió detectar la insuficiencia lútea.

De Souza et al (1998) informan de la elevada prevalencia de la insuficiencia lútea en deportistas, y al igual que lo hicieron Shangold y Ellison previamente, confirman que la longitud normal del ciclo no refleja fielmente la normalidad de la función ovárica. Los problemas de la función ovárica no solo se observaban en deportistas de alto nivel sino también en mujeres que practican deporte recreacional confirmándose así la elevada frecuencia de alteraciones ováricas en la mujer, independientemente de su nivel de práctica deportiva. Así, en el estudio de Souza, el seguimiento de 24 deportistas

demostró que solo el 42 % tuvieron ciclos ovulatorios (frente al 91 % de las sedentarias), el 42 % presentaron insuficiencia lútea y el 16 % ciclos anovulatorios. La prevalencia de insuficiencia lútea fué del 48 % y la incidencia sobre 3 ciclos consecutivos ascendió al 79 % (al parecer, los estudios basados en el estudio de un solo ciclo menstrual subestiman la frecuencia de anomalías ovulatorias en un 38 %). El perfil hormonal varía mucho de un ciclo al otro, observándose fluctuaciones en el 46 % de las deportistas estudiadas. Los problemas de la ovulación se agravan siguiendo un continuo paralelo a la importancia del desequilibrio energético de manera que la insuficiencia lútea y los ciclos anovulatorios son las alteraciones más frecuentemente encontradas en las deportistas que sufren desequilibrios del balance energético. A pesar de su carácter asintomático, estos ciclos deben investigarse debido a las posibles consecuencias, pues la insuficiencia lútea se asocia con aumento de infertilidad, abortos espontáneos y embarazos extrauterinos. Asimismo, los estudios epidemiológicos demuestran asociación entre insuficiencia lútea, anovulación y aumento del riesgo de cáncer de mama.

2.4. Factores Responsables

2.4.1. Teoría del Peso Corporal y del Porcentaje Graso

Entre 1970 y 1980, se confirmó la incidencia real de alteraciones menstruales en deportistas, atribuyéndose las anomalías al peso corporal insuficiente o al bajo porcentaje de masa grasa. **Frisch & Revell (1971)**, estimaron la necesidad de un peso corporal «crítico» y constante de $48,5 \pm 0,5$ kg, para la aparición de las primeras reglas, importando poco la edad o la talla. Tres años más tarde, **Frisch & McArthur (1974)**, afinaron esta hipótesis afirmando que la cantidad de masa grasa era el factor regulador clave de la pubertad y del mantenimiento de los ciclos menstruales. El 17% de grasa corporal se fijó como el “porcentaje crítico mínimo” necesario para la aparición de las primeras menstruaciones y el 22% como el mínimo necesario para el restablecimiento del ciclo menstrual tras un período de amenorrea secundaria. Al parecer, porcentajes de grasa inferiores desencadenan alteraciones hormonales y metabólicas que podrían repercutir en la ovulación; no obstante, este porcentaje mínimo es muy variable de una mujer a otra y, según los conocimientos actuales, se encuentra más cerca del 12–13% que del 17–22 % propuesto inicialmente. En esta época, el conocimiento sobre el papel endocrino del tejido adiposo era impreciso y, a pesar de que la leptina no fué descubierta hasta veinte años más tarde (**Zhang, 1994**), ya se tenía constancia de que la delgadez con descenso de los niveles de grasa por debajo del mínimo crítico, no era compatible con la presencia de ciclos ovulatorios.

McArdle et al (2004) estudian los ciclos menstruales de 30 deportistas informando de ciclos menstruales regulares en 4 de ellas, a pesar de tener un porcentaje de grasa entre el 11–15%. En otro estudio con deportistas de resistencia, **Sanborn et al (1987)** descartan aún más el papel exclusivo de la masa grasa sobre el ciclo menstrual, pues algunas mujeres tienen porcentajes de grasa inferiores al nivel crítico del 17% sin llegar a presentar alteraciones menstruales. Según **Sanborn (1982)**, la prevalencia de amenorrea disminuye claramente a partir de porcentajes de grasa por encima del 28% y aumenta tanto más cuanto más disminuya la masa grasa por debajo de este porcentaje. **Redman & Loucks (2005)** comparan los porcentajes de grasa entre atletas eumenorreicas y amenorreicas en un meta-análisis que incluye 28 estudios. El porcentaje medio de grasa es del 15,7% en atletas amenorreicas y del 17,9% en atletas eumenorreicas, confirmándose una diferencia porcentual del 2,2% sin valor etiológico alguno en la aparición del trastorno.

2.4.2. Teoría del Estrés

En los años 80 se empezó a hablar del “estrés por ejercicio”, al sospecharse por los antecedentes previos, que los factores psicológicos podían desencadenar alteraciones del ciclo menstrual y que el ejercicio físico aumentaba las concentraciones plasmáticas del cortisol y de otras hormonas de estrés (p.ej. A, NA, GH y glucagón). En situaciones de estrés psicológico o ambiental, la secreción de cortisol es más alta de lo normal, lo que sugiere una relación entre la actividad del eje HPA y la disminución de GnRH (**Berga et al, 1989; Ferin, 1999 y 2006**). La AHF en respuesta al estrés, se produce por

alteración de la función hipotalámica (**Ferin, 1999 y 2006**). La corticoliberina (CRH) desempeña un papel primario en la inhibición del generador de pulsos de GnRH de tal forma que la inhibición aguda de la secreción pulsátil de LH, en respuesta a una situación estresante que activa el eje HPA, se evita con la administración de un antagonista de CRH (**Feng et al, 1991**). La vasopresina (AVP) u hormona antidiurética (ADH), un péptido coliberado junto a CRH durante el estrés, sobretodo crónico, también inhibe la secreción pulsátil de LH de manera que la administración de un antagonista revierte el efecto inhibitorio sobre la LH en situaciones de estrés agudo (**Shalts et al, 1992**). La administración de CRH o vasopresina también aumenta las secreciones de ACTH y cortisol, si bien la inhibición aguda de LH se relaciona más con la acción central de CRH y no con el efecto de estas otras hormonas (**Xiao et al, 1989; Xia & Ferin, 1988**). A su vez, los efectos a nivel central están modulados por opiáceos endógenos (**Gindoff & Ferin, 1987; Xiao et al, 2000**). CRH es un importante inhibidor de la liberación de Gn en situaciones de estrés agudo, pero en el hipercortisolismo este péptido es suprimido mediante feed-back negativo, por lo cual en realidad solo participa en las alteraciones menstruales que se producen en el síndrome de Cushing (**Lado-Abeal et al, 1998**). **Dale (1979)** fue el primero en efectuar análisis hormonales a deportistas, detectando el descenso de gonadotropinas y estrógenos en la mujer deportista, destacando la importancia del estrés provocado por los entrenamientos y la competición, en la contribución a las alteraciones menstruales en el deporte, además de confirmar el origen central

(hipotalámico) de la amenorrea en el deporte. Años más tarde, **Duclos et al (2001)** demostrarían que el sujeto entrenado desarrolla mecanismo de adaptación a nivel del eje corticotropo que protegen su organismo de los efectos deletéreos potenciales de una exposición repetida al aumento de cortisol.

2.4.3. Teoría de Déficit Energético

Warren (1980), fué la primera en anunciar la hipótesis de la disminución de la disponibilidad energética como principal factor responsable de la alteración del eje gonadotropo. Warren demostró, por primera vez, la relación entre el estado energético y el funcionamiento ovárico, descartando el papel exclusivo del peso o del estrés; si bien la leptina no fué descubierta hasta 1994 y por tanto no se tuvo presente como nexo de unión entre las reservas energéticas y el SNC (**Loucks, 2000**). Asimismo, **Warren (1980)** demostró que el equilibrio energético, incluso más que la cantidad de masa grasa por si misma, ejercía una influencia esencial sobre la función reproductora. Posteriormente, **Bullen (1985)** también demostraría que las alteraciones menstruales eran consecuencia del aumento, no compensado, del gasto energético provocado por el ejercicio. Esto lo confirmó claramente **De Souza et al (2007)**, al demostrar como la severidad de las alteraciones ováricas ligadas al ejercicio físico correlacionan directamente con el grado de variación de los marcadores biológicos de equilibrio energético (GER/MLG, T3, leptina, grelina). Todos los grupos que presentan alteraciones menstruales tienen valores de GER/MLG significativamente más

bajos que los grupos que tienen ciclos ovulatorios. Los niveles de T3 disminuyeron en todos los grupos que presentaron alteraciones menstruales. Asimismo, los niveles de leptina disminuyeron en todos los grupos que practicaban ejercicio, incluso aún en el caso de estar preservada la función ovulatoria. Por otro lado, los niveles de grelina fueron aumentando a medida que se acentuaban la gravedad de las alteraciones menstruales.

2.4.4. Teoría de los Aportes Nutricionales

Las amenorreas de origen nutricional fueron descritas, por primera vez con detalle, en el año 1916 por médicos polacos y alemanas que atendían, regularmente, a pacientes que consultaban por amenorrea. La principal causa responsable se atribuyó a las carencias alimentarias ligadas a la guerra pues, de hecho, el retorno a un régimen alimentario más rico curaba a estas mujeres que presentaban la conocida como “amenorrea de la hambruna” o “amenorrea de la guerra” (**Le Roy, 1969**).

En la década de los años 80, gracias a los estudios realizados con mujeres vegetarianas o que seguían regímenes alimentarios restrictivos, se demostró que los aportes insuficientes o excesivos de ciertos nutrientes podían perturbar el funcionamiento hormonal y modificar el metabolismo de ciertas hormonas (p.ej. E2). En los regímenes adelgazantes, las dietas vegetarianas alteran mucho más el ciclo menstrual que los regímenes hipocalóricos equilibrados. **Deuster et al (1986)** investigaron las relaciones entre los hábitos nutricionales y la amenorrea deportiva, demostrando que la

forma de alimentarse contribuye a la aparición del cuadro. No solo destacó la importancia de los diferentes aportes energéticos, sino que al mismo tiempo detectó la participación de factores nutricionales, cuantitativos y cualitativos, en la fisiopatología de las alteraciones ováricas que se producen en mujeres deportistas. Deuster observó importantes diferencias nutricionales entre deportistas amenorreicas y eumenorreicas, independientemente de tener porcentajes de grasa similares (11–12%) y volúmenes de entrenamiento idénticos (113 km/sem). La ingesta calórica fue menor en deportistas amenorreicas (2151 \pm 236 kcal/día) comparado con eumenorreicas (2489 \pm 132 kcal/día); no obstante, la característica nutricional más destacable en amenorreicas fue la ingesta de grasa en cantidades significativamente inferiores (67 mg/día) a eumenorreicas (97 mg/día). Las deportistas amenorreicas consumieron gran cantidad de fibra y aportes muy importantes de vitamina A en forma de β -carotenos, con disminución de los aportes de Zn, Ca y Mg. Asimismo, consumieron menos calorías, menos proteínas y abundante fibra; en particular, consumieron más frutas y legumbres que las eumenorreicas, ingiriendo excesivos carotenos en su dieta. Las elevadas concentraciones de carotenos pueden alterar la función ovárica dando lugar a un cuadro clínico conocido como “ovarios dorados”, por depósito de carotenos a este nivel, que se asocian de inhibición ovulatoria. **Laughlin & Yen (1996)** llegaron a las mismas conclusiones. Las deportistas amenorreicas de su investigación, presentaron déficit de aportes lipídicos al representar tan solo el 13% del total calórico diario comparado con el 24% de las deportistas

eumenorreicas. No es raro encontrar deportistas cuya ración lipídica diaria no alcanza el 12% del total calórico diario.

2.4.5. Trastornos del Comportamiento Alimentario (TCA)

El término anorexia atlética fue utilizado por primera vez por **Pugliese et al (1983)** para referirse a los trastornos subclínicos de la alimentación que no se corresponden exactamente con los criterios de anorexia o bulimia nerviosas descritos en el DSM-IV. Estas atletas no encajan en las definiciones estrictas de estos trastornos pero utilizan al menos un método de control ponderal como p.ej. el ayuno, los vómitos provocados, la toma de sustancias anorexígenas, laxantes o diuréticos. Los desórdenes alimentarios pueden enmarcarse en un continuo que van desde una conducta alimentaria totalmente sana hasta los problemas psiquiátricos extremos como la anorexia o la bulimia. Muchas deportistas se sitúan entre ambos extremos sin presentar los criterios diagnósticos exactos del DSM-IV, pero incluso en estas situaciones intermedias, corren el riesgo de presentar problemas hormonales, que terminan desembocando en alteraciones menstruales.

La principal característica de la anorexia atlética es el miedo intenso a ganar peso o engordar, incluso aunque el peso ya sea bajo (al menos un 5% por debajo del peso normal ajustado por la edad y la talla). La deportista restringe sus aportes calóricos muy por debajo de los requeridos por los elevados volúmenes de entrenamiento. A diferencia del entrenamiento normal cuyo objetivo es mejorar el rendimiento, la deportista incurre en una

secuencia de desgaste físico compulsivo, excesivo, con el único objeto de gastar calorías. Con frecuencia, estas atletas presentan igualmente episodios de bulimia, así como comportamientos compensatorios ; vómitos, toma de laxantes o diuréticos, saunas, toma de esteroides y cafeína. Estos comportamientos compensatorios son factores de riesgo para el desarrollo de trastornos severos del comportamiento alimentario. La anorexia produce insuficiencia gonadotropa funcional cuya expresión clínica es la amenorrea secundaria. Los análisis hormonales muestran disminución de los niveles de LH, E2, IGF-1 y T₃ con aumento del cortisol. La amenorrea secundaria puede compararse con una regresión de la actividad gonadotropa a estadios prepuberales. En algunos casos, los ciclos están más o menos conservados y la deportista presenta insuficiencia lútea u oligomenorrea. En cualquier caso, toda alteración del ciclo menstrual puede tener las mismas consecuencias fatales a largo plazo sobre la masa ósea. El diagnóstico definitivo de “amenorrea atlética” solo puede establecerse por exclusión una vez descartadas el resto de posibles causas.

Según las disciplinas deportivas y los criterios diagnósticos, un porcentaje variable de deportistas, entre el 15 y el 62%, presentan TCA, frente a la prevalencia en la población general que es del 3–5% y del 1–3%, respectivamente, para bulimia y anorexia. La prevalencia es significativamente más alta en deportistas de disciplinas estéticas y deportes por categoría de peso que en otros deportes en los que la delgadez se considera menos importante: 37% en los deportes estéticos, 26% en los

deportes de categoría de peso, 20% en los deportes de resistencia, 13% en los deportes técnicos, 11% en los deportes de bola/balón y 5% en los deportes de potencia. A su vez, en los deportes de resistencia existen diferencias significativas en la prevalencia de TCA entre las distintas modalidades deportivas (**Sundgot-Borgen, 1993**). En el estudio de **Filaire (2007)**, el 33,1% del total de deportistas presentan problemas menstruales, encontrándose el porcentaje más alto (71,4%) en deportistas que presentan TCA comparadas con deportistas sin TCA (27,7%).

2.5. Mecanismos Implicados

2.5.1. Inhibición de Eje GH/IGF-1

Los IGFs regulan los efectos de FSH sobre las células de la granulosa y los efectos de LH sobre las células de la teca. Al igual que lo hace la insulina, IGF-I también estimula la actividad aromatasa y aumenta la producción de E2. IGF e insulina amplifican los efectos de FSH sobre las células granulosas y los efectos de LH sobre las células tecales, contribuyendo así a la regulación autocrina-paracrina de la función ovárica. El déficit energético y la hipoinsulinemia que le acompaña, se asocian a una profunda modificación del sistema IGF y, en particular de sus proteínas de transporte (IGBPs), que regulan la biodisponibilidad de estos factores de crecimiento en los tejidos diana.

Se localizan receptores de insulina, IGF-1, IGF-2 así como sus correspondientes proteínas de transporte (IGBPs), a distintos niveles del eje

HPO (hipotálamo, hipófisis y ovario), lo que significa que en todos ellos pueden modularse las respuestas a las variaciones de las señales nutricionales. El descenso de IGF-1 se relaciona con déficit energético y reducción del porcentaje graso, existiendo una estrecha relación entre sus niveles plasmáticos y la actividad gonadotropa. Por tanto, parece evidente, que el descenso de IGF-1 puede contribuir al desarrollo y mantenimiento de la amenorrea una vez instaurada. Experimentalmente se ha demostrado la existencia de receptores de IGF-1 en la eminencia media de la rata y cuyo estimulación, in vitro, aumenta la secreción de GnRH, lo que contribuye al adelanto de la pubertad por aumento de la producción de LH y potenciación del efecto de FSH sobre la maduración folicular.

Laughlin & Yen (1996) demuestran que las atletas amenorreicas, se encuentran en situación de hipometabolismo y tienen menor gasto calórico en reposo, al comprobar descensos de la glucemia y de los niveles de IGF-1, aumento de IGBP-1, de la frecuencia de pulsos de GH y de su concentración basal interpulsos. La disminución del efecto activador de IGF-1 sobre la secreción hipotalámica de GnRH, en relación con el aumento de su proteína de transporte IGBP-1 es responsable, junto con a inhibición central de CRH, de la disminución de pulsos del generador hipotalámico de GnRH. El aumento de la sensibilidad insulínica, el descenso de la insulinemia, la reducción del efecto hipoglucemiante de IGF-1 así como los aumentos de cortisol y GH, forman parte de una cascada de adaptaciones gluco-reguladoras con la intención de ahorrar energía y desviar los recursos hacia el mantenimiento

de las proteínas del organismo. El aumento de IGFBP-1 en deportistas amenorreicas, y su efecto sobre la biodisponibilidad de IGF-1, puede representar una señal periférica de disminución de la disponibilidad energética cuya consecuencia es el freno de la actividad pulsátil de GnRH. El freno de la actividad pulsátil del generador de pulsos de GnRH estaría producido por el descenso de los niveles de IGF-1 (fruto del aumento de IGFBP-1), así como por los efectos inhibidores centrales de la CRH. Además de la implicación corticotropa, la inhibición gonadotropa en deportistas se acompaña también de disfunción de la función somatotropa.

2.5.2. Hipoleptinemia

La disminución de leptina obedece a los mismos mecanismos que IGF-1 como consecuencia del balance energético negativo y la disminución de masa grasa. Al igual que sucede con IGF-1, la disminución de leptina contribuye a fomentar o mantener (si ya se ha establecido) la amenorrea hipotalámica, pues se conoce la existencia de receptores para esta hormona en las neuronas productoras de GnRH. En caso de déficit energético se produce disminución de la secreción acumulada de leptina en 24 hs así como la supresión de su ritmo nictameral. Los procesos energéticos y la reproducción están íntimamente relacionados (**Krasnow & Steiner, 2006**) de manera que la restricción alimentaria suprime la pulsatilidad de LH hipofisaria afectando al ciclo menstrual. El generador hipotalámico de pulsos de GnRH está regulado por la disponibilidad de combustible metabólico y por

péptidos específicos relacionados con el metabolismo energético (**Warren, 1996; Reichman et al, 1992; Schweiger et al, 1992; Schreihofner et al, 1993; Schreihofner et al, 1993; Loucks & Thuma, 2003**). La clave de esta regulación es el balance calórico y no los cambios de composición corporal ni la ingesta de un nutriente específico o las concentraciones plasmáticas de glucosa o insulina (**Cameron, 1996**). Los niveles de leptina (**Flier, 1998**) disminuyen con el ayuno o la desnutrición, en paralelo al descenso de Gn (**Hileman et al, 2000**). La leptina también funciona como una señal metabólica para el eje reproductor de manera que la presencia de bajos depósitos de grasa disminuye la leptina lo que a su vez inhibe el eje reproductor (**Cunningham et al, 1999**). El tratamiento con leptina humana recombinante, previene la disminución de la frecuencia de pulsos de LH producida con el ayuno, lo que demuestra el papel de esta hormona en la integración de las señales nutricionales y el control reproductor (**Nagatani et al, 1998**). La leptina influye las secreciones del eje gonadotropo pero también en las de los ejes somatotropo y corticotropo. El efecto sobre los distintos ejes se realiza, sobretodo, por antagonismo de la acción hipofisaria del NPY. EL NPY suprime la GH (por estimulación de la SS) y las gonadotropinas, a la vez que estimula el eje corticotropo.

Los estudios de **Loucks et al (1989)** y posteriormente los de **Laughlin & Yen (1996)** demostraron la implicación de los factores nutricionales en las alteraciones ováricas que se producen en deportistas. Un estudio posterior de **Laughlin & Yen (1997)** confirmó que la leptina era la principal señal

metabólica para el eje gonadotropo. La concentración media de leptina de 24 hs fué más baja en deportistas (con o sin menstruación) que en los controles sedentarios. La disminución de leptina en deportistas correlacionó con la disminución de su masa grasa, pero también estuvo influenciada por la bajada de los niveles de insulina. Destacó, sobretodo, la total supresión del ritmo nictameral de leptina en las deportistas amenorreicas. La secreción de leptina correlacionó con la concentración de insulina, que favorece su expresión y secreción. Estas observaciones confirmaron que la insulina desempeñaba un importante papel en la regulación de la leptina, tanto por sus modificaciones crónicas como por sus variaciones diarias. La secreción de leptina está controlada por el balance energético y por la cantidad de tejido adiposo; o dicho de otra forma, sus niveles son proporcionales a la cantidad de masa grasa, pero su secreción depende igualmente de los aportes calóricos.

Gomez-Merino et al. (2004) mostraron que el ejercicio muscular prolongado y el entrenamiento intensivo que negativiza el balance energético, se acompaña de una disminución de los niveles de leptina plasmática. En situaciones de déficit energético, los adipocitos secretan menos leptina, y este es el principal detonante de la disminución de los pulsos de GnRH. **Hilton & Loucks (2000)** demostraron que el principal responsable de la bajada de los niveles de leptina y de la pérdida de su ritmo nictameral, era la disminución de la disponibilidad energética y no el estrés ligado al ejercicio. El efecto del ejercicio sobre la leptinemia no se produce si el aumento del gasto energético en relación con el esfuerzo se compensa con un

aumento de los aportes alimentarios. El equilibrio energético, tanto en sedentarias como deportistas, conserva el ritmo nictameral de leptina, con una valor máximo registrado a la 1 hs y un valor mínimo a las 11 hs. A igualdad de disponibilidad energética, el estrés del ejercicio no disminuye ni la cantidad media ni la amplitud de las variaciones de la leptina. Por el contrario, el déficit energético si disminuye la cantidad media (a menos del 78%) y la amplitud de las variaciones. El déficit energético altera menos la secreción de leptina en las mujeres que practican ejercicio comparadas con sedentarias, lo que destaca la importancia de la glucemia en la regulación de leptina. El hecho de que en las mujeres activas se altere menos la leptinemia en respuesta al déficit energético, se debe a que la poca energía que utilizan procede fundamentalmente de glúcidos y lípidos, al contrario que en mujeres sedentarias.

La leptina desempeña un papel como mediador, sujeto al control del binomio insulina – glucosa. Después de un ejercicio exigente de gasto calórico superior a las 800, la disminución de leptina está precedida de la disminución de la insulina que se produce directamente al terminar el ejercicio. La bajada de leptina podría estar ligada a la hipoinsulinemia del ejercicio. Los principales mediadores de la respuesta de la leptina son la bajada de insulina, la disponibilidad de glucosa y el aumento de catecolaminas que a su vez producen un aumento de la disponibilidad de lípidos. La estimulación de los receptores β 3-adrenérgicos regula la expresión de leptina en el tejido adiposo

blanco y el aumento de catecolaminas producido por el ejercicio influye en la expresión y liberación de leptina a la circulación **(Hilton & Loucks, 2000)**.

Weit et al (2004) fué el primero en demostrar el papel directo de la leptina como principal mediador de la secreción de GnRH. El tratamiento con leptina recombinante produce la restauración de la función ovárica en mujeres con amenorrea hipotalámica de origen nutricional (por bajo peso o actividad física intensa), al mismo tiempo que el peso de estas mujeres baja durante los 3 meses de tratamiento a causa del efecto de esta hormona sobre la saciedad. El aumento, de los niveles de E2, LH, IGF-1, hormonas tiroideas y marcadores de formación ósea, bajo el tratamiento con leptina recombinante, demuestra que la leptina es probablemente el principal mediador de la adaptación a la privación de energía.

2.5.3. Disfunción Tiroidea

El síndrome de T₃ baja describe la disminución de T₃ que se produce en enfermedades graves, de etiología no tiroidea, que se acompañan de desnutrición. El síndrome también se produce después de una cirugía importante y en caso de infecciones graves o enfermedades sistémicas. La disminución de T₃ es tanto mayor cuanto más grave sea la enfermedad de base. La restricción calórica, asociada casi de forma constante a las enfermedades graves, afecta específicamente a la función tiroidea. El ayuno provoca disminución de T₃, T₄ y TSH. La disponibilidad de glucosa parece ser el factor clave determinante en el mecanismo del síndrome de T₃ baja. A

principios de los años 90, varios grupos de investigación (**Marcus et al, 1985; Myerson et al 1991; Loucks, 1994**) demostraron el síndrome de T_3 baja en atletas amenorreicas coincidiendo con la presencia de déficit energético. En un estudio similar, **De Souza (2007)** demuestran años más tarde, que la severidad de las alteraciones ováricas asociadas al ejercicio físico, correlacionan directamente con el grado de alteración de los marcadores biológicos de equilibrio energético. Los niveles de T_3 están disminuídos en todos los grupos que presentan alteraciones menstruales y los niveles de leptina están disminuídos en los grupos que practican ejercicio, incluso en caso de conservar la ovulación.

Aproximadamente el 25% de las mujeres con hipotiroidismo (independientemente del grado de disfunción) presentan irregularidades menstruales; si bien, la prevalencia de estas alteraciones aumenta en relación con la severidad de la enfermedad de base. Las alteraciones menstruales más frecuentes en el hipotiroidismo son oligomenorrea y menorragia (**Krassas et al, 1999; Carani et al, 2005**). También se observa hipogonadismo hipogonadotrópico (FSH y LH bajas), con disminución del aclaramiento de Gn y esteroides sexuales (**Donnelly & White, 2000; Kugler & Huseman, 1983; Longcope et al, 1990; Drake et al, 1980**). En niños hipotiroideos disminuye la sensibilidad a GnRH, pero en mujeres hipotiroideas se mantiene normal. Menos del 10% de los pacientes diagnosticados recientemente de hipotiroidismo ($TSH > 4 \text{ mU/L}$) presentan hiperprolactinemia, que se resuelve tras el inicio del tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas. No obstante,

a pesar de corregir la hiperprolactinemia en estas pacientes, no desaparecen las alteraciones menstruales. Solamente tras recuperar el estado eutiroideo, se normaliza la función menstrual, deduciéndose que las irregularidades observadas se producen secundariamente a la disfunción tiroidea original **(Raber et al, 2003)**.

El hipertiroidismo, característico de la enfermedad de Graves-Basedow, también se asocia con irregularidades menstruales, anovulación e infertilidad **(Carani et al, 2005; Koutras, 1997)**. En los casos de hipertiroidismo severo llega a producirse amenorrea. El exceso de hormonas tiroideas aumenta la sensibilidad de Gn al estímulo con GnRH **(Rojdmark et al, 1988; Abalovich et al, 1999; Kidd et al, 1979)** y altera la actividad aromatasa **(Cecconi et al, 1999)**. La producción hepática de SHBG también está aumentada, lo que se traduce en aumento de testosterona total y E2, con niveles normales de testosterona libre.

2.5.4. Hipoinsulinemia

La insulina tiene un papel esencial en la regulación gonadotropa. Sus niveles disminuyen en las AHF, tanto en deportistas como anoréxicas e incluso en aquellas en que conservan el peso corporal. La mayoría de las situaciones nutricionales responsables de alterar la ovulación (alteraciones del peso, del reparto del tejido adiposo y del comportamiento alimentario) se asocian a una modificación de la secreción insulínica, que podría intervenir tanto en la secreción de gonadotropinas como sobre la producción de

esteroides ováricos. La insulina favoreza la amplitud de los picos de secreción de LH y la reducción de sus niveles se acompaña de reducción de la liberación de LH, lo que explica el efecto directo de la insulina sobre el generador de GnRH. La insulina modifica la expresión del gen o la liberación de neurohormonas hipotalámicas que participan en la regulación gonadotropa (NPY, IGF-1). La insulina actúa directamente sobre el ovario, donde estimula la secreción de andrógenos, junto a IGF-1 que también es un poderoso estimulante de la síntesis de andrógenos tecales. Además, también estimula la actividad aromatasa de las células granulosas favoreciendo la conversión de andrógenos en estrógenos. El descenso de insulinemia provocada por alteraciones nutricionales podría afectar a la función gonadotropa y disminuir la secreción de precursores de andrógenos y estrógenos, desestabilizando el mecanismo de retrocontrol de los estrógenos sobre las gonadotropinas. La insulina también disminuye los niveles circulantes de la SHBG, aumentando así la fracción biodisponible de estas hormonas.

2.5.5. Alteración del Feed-Back Estrogénico

La producción extraglandular inadecuada de estrógenos en la mujer, altera los mecanismos de regulación feed-back. La mayoría de los estrógenos derivan del E2 secretado por el folículo ovárico o el cuerpo lúteo. Una parte de estos estrógenos se originan a partir de la conversión periférica de $\Delta 4$ en E1, a nivel del tejido adiposo y la piel. Puesto que este aumento de estrógenos por conversión periférica, es acíclico y no se encuentra bajo control de las gonadotropinas, la señal feed-back original del E2 se perturba o enmascara,

produciéndose irregularidades menstruales. En algunas mujeres, la secreción de gonadotropinas anormalmente baja, se atribuye a un aumento de la sensibilidad del generador hipotalámico de pulsos de GnRH al feed-back negativo producido por E2 (**Judd et al, 1989**). En mujeres deportistas, el descenso de E2 se acompaña de aumento de SHBG e hipoinsulinemia, con disminución de la fracción biodisponible de esteroides sexuales, lo que refuerza el papel del hipoestronismo como mecanismo de retrocontrol sobre las secreciones hipotalámicas (GnRH) e hipofisarias (LH y FSH).

Durante el ciclo menstrual normal, la retroalimentación positiva del E2 asegura la integridad de la maduración follicular con el pico de gonadotropinas hipofisarias (a modo de estímulo para la ovulación). El aumento diferido de E2 o la insensibilidad del eje HT-HP al feed-back positivo de los estrógenos (como sucede durante los primeros ciclos menstruales puberales) retrasa el pico de LH hasta que la ovulación sea posible. El aumento prematuro de E2 o el aumento de la sensibilidad HT-HP al estímulo estrogénico induce un pico prematuro de LH, que interfiere o detiene la maduración folicular. Asimismo, ciertos estímulos estresantes, cuando suceden en presencia de niveles de E2 propios de la fase folicular media, estimulan la LH más que inhibir su liberación (**Ferin, 1999; Xiao et al, 1994; Puder et al, 2000**), de manera que un episodio estresante que suceda durante la fase folicular afecta al ciclo menstrual produciendo un pico de Gn a destiempo e interfiriendo con las señales hipófiso-ováricas.

2.5.6. Neuromediadores Centrales

Las neuronas que producen péptidos derivados de la pro-opio-melanocortina (POMC) son diana para las acciones de la leptina, insulina y combustibles metabólicos, pues estos péptidos están implicados en la regulación metabólica y el control del peso corporal. Los niveles de mRNA POMC disminuyen en los estados de balance energético negativo y se regulan a la alza en los estados de sobreingesta alimentaria. Las neuronas POMC del núcleo arcuato son objetivo directo para la leptina y la insulina.

Las β -endorfinas participan en la regulación de la ingesta alimentaria y disminuyen la liberación de LH. Sus niveles plasmáticos aumentan en las amenorreas secundarias y en la anorexia nerviosa. Las β -endorfinas desempeñan un papel clave en control de la secreción de GnRH y gonadotropinas. Las neuronas opiatérgicas hacen sinapsis directa con neuronas GnRH, de ahí que los opiáceos endógenos se consideren mediadores plausibles de algunos efectos del estrés sobre la función reproductora **(Seifer etl 1990; Appleyard et al, 2003)**.

El neuropéptido Y (NPY) también desempeña un importante papel en el control del apetito, representando la señal orexígena más potente a nivel central. Su producción aumenta en los estados de déficit energético. Las neuronas NPY se localizan en diversas localizaciones, pero sobretudo en las zonas relacionadas con la regulación energética y la reproducción, como el núcleo arcuato y el tronco encefálico **(McDonald, 1990; Wójcik-Gładysz et**

al, 2006). La síntesis y secreción de NPY por el núcleo arcuato, está influenciada profundamente por el estado energético del organismo. El ayuno y otros estados de balance energético negativo, así como el déficit de leptina e insulina estimulan la producción de NPY, mientras que los estados de replección energética disminuyen su expresión. Las neuronas NPYérgicas se proyectan sobre las neuronas GnRH ejerciendo un efecto estimulante de la secreción de GnRH y LH en animales intactos, mientras que en animales castrados NPY inhibe la secreción de GnRH/LH. Esto representa una acción bimodal, esteroide-dependiente, de NPY sobre GnRH/LH.

El péptido similar a galanina (GALP) es un neuropéptido expresado directamente en el núcleo arcuato del hipotálamo (**Lang et al, 2015**). Las neuronas GALP tienen receptores para leptina y son diana para la regulación por esta hormona y también por insulina. La expresión de GALP disminuye en estados fisiológicos en los que los niveles de leptina e insulina son bajos, a la vez que leptina e insulina también estimulan la expresión de GALP. Estas observaciones indican que GALP desempeña un importante papel regulador metabólico y del peso corporal. Asimismo, GALP participa en la regulación de la secreción de GnRH y Gn, contribuyendo a integrar el metabolismo con la función reproductora (**Lawrence & Fraley, 2010**).

Las neuronas hipotalámicas productoras de CRH controlan la liberación de ACTH por la hipófisis, que a su vez es diana para el control feedback del cortisol suprarrenal. El eje HPA desempeña un papel regulador clave

en las respuestas y adaptaciones corporales al estrés de distinta naturaleza, incluido el estrés traumático, metabólico, ambiental y psicológico, y su significado es la inhibición de la función reproductora bajo determinadas circunstancias que comprometen la supervivencia del individuo **(Zoumakis et al, 2013)**. Las neuronas que expresan CRH se localizan en la región parvocelular del PVN, que recibe y procesa información sobre el metabolismo, el estado energético y el tono simpático. CRH actúa como molécula catabólica, reduciendo la ingesta de alimento y disminuyendo el peso corporal. La leptina y otras hormonas metabólicas estimulan la secreción de CRH que media, al menos parcialmente, el efecto inhibitorio de leptina sobre el comportamiento alimentario y el peso corporal. CRH inhibe el eje HPO actuando directamente sobre las neuronas GnRH o mediante la liberación de β -endorfinas, que a su vez inhiben GnRH, desempeñando un papel clave en la mediación de los efectos del estrés metabólico sobre el eje reproductor **(Kalantaridou et al, 2010)**.

Las orexinas o hipocretinas (orexina-A/ hipocretina-1 y orexina-B/ hipocretina-2) son péptidos producidos por el hipotálamo lateral, que participan en la regulación del comportamiento alimentario y en el control de los ciclos de sueño-vigilia **(Tsujino et al, 2009)**. Las neuronas GnRH tienen receptores orexina-1 en su superficie. Las orexinas influyen en la secreción de GnRH y LH y sirven como nexo entre metabolismo energético y la reproducción **(Silveyra et al 2010)**.

MCH es un neuropéptido producido en el hipotálamo lateral y cuya expresión se inhibe por leptina. Estimula la ingesta de alimento así como la secreción de GnRH y LH. Al igual que las orexinas, forma parte de un circuito hipotalámico que integra el metabolismo con la reproducción **(Schiöth & Watanobe, 2002; Navarro & Kaiser, 2013)**.

Las neuronas Kiss del núcleo arcuato, tanto en el hombre como la mujer, proporcionan la regulación tónica de la actividad GnRHérgica, que a su vez es modulada por el feed-back negativo de los esteroides sexuales (T en el hombre y E2 en la mujer) **(Oakley et al, 2009)**. De esta forma se establece un circuito en el cual, además de las hormonas sexuales, participan numerosas señales periféricas y metabólicas (p.ej. leptina) que actúan sobre las neuronas Kiss del núcleo arcuato y del área preóptica, para regular las neuronas GnRHérgicas y poner en marcha la activación del eje HPO **(DeBond et al, 2014)**.

Las neuronas noradrenérgicas desempeñan un papel permisivo importante en la regulación de la secreción de GnRH y son claves en la regulación de los combustibles metabólicos. Por otro lado, las neuronas GABA hacen sinapsis directa con las neuronas GnRH-érgicas, desempeñando un papel clave en la secreción de GnRH. Los cambios en la concentración plasmática de leptina afectan a la acción del GABA sobre las neuronas GnRH, pues las neuronas GABA son las encargadas de integrar las señales del NPY y los opiáceos endógenos, reflejando así el estatus metabólico y

desencadenando de este modo, la actividad de las neuronas GnRH-érgicas **(Martin et al, 2014)**.

2.5.7. Alteraciones de la Secreción Suprarrenal de Cortisol

El 25% de las pacientes con insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison) presentan amenorrea **(Irvine & Barnes, 1972)**. Con tratamiento, consiguen niveles basales de LH y un patrón pulsátil de LH similar a mujeres sanas. Los opiáceos son los responsables de mediar el efecto inhibitor de los glucocorticoides sobre la liberación de LH **(Hangaard et al, 1998)**. Para preservar la integridad del eje HPO se necesita mantener niveles plasmáticos de cortisol en rango fisiológico.

La mayoría de las mujeres con exceso de cortisol (Síndrome de Cushing) presentan algún tipo de irregularidad menstrual (amenorrea, oligomenorrea, polimenorrea), de manera que tan solo el 20% de ellas menstrúan con normalidad **(Lado-Abeal et al, 1998)**. Las neuronas GnRH tienen receptores de cortisol **(Ahima & Harlan, 1992)**, y el hipercortisolismo bloquea, tanto la liberación de GnRH como la acción de las Gn sobre el ovario **(Lado-Abel et al, 1998)**.

En situación de hipercortisolismo, los niveles de Gn son bajos o normales; no obstante, en respuesta al test de GnRH, se confirma la existencia de un pool hipofisario de Gn normal o ligeramente aumentado **(Lado-Abeal et al, 1998; Boccuzzi et al, 1975; Contreras et al, 1996)**. Así pues, la alteración de la liberación hipotalámica de GnRH, más que la disfunción hipofisaria,

explica la alteración reproductora observada en el síndrome de Cushing. La disminución de la secreción de Gn justifica el aspecto ecográfico de los ovarios en el síndrome de Cushing, que se muestran pequeños, con pocos folículos primordiales e hiperplasia del estroma (**Iannaccone et al, 1959**). Los niveles plasmáticos de E₂ y testosterona – libre y total – disminuyen en caso de hipercortisolismo, lo que es consistente con hipogonadismo hipogonadotrópico (**Lado-Abeal et al, 1998; Luton et al, 1977; White et al, 1981**). Los niveles de E₂ correlacionan inversamente con el grado de aumento de las cifras de cortisol (**Lado-Abeal et al, 1998**). Este tipo de hipogonadismo se revierte con la restauración de los niveles normales de cortisol (**Contreras et al, 1996; Luton et al, 1977**).

2.5.8. Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia inhibe el generador de pulsos hipotalámicos de GnRH y la liberación pulsátil de LH y FSH. Descartando previamente la existencia de embarazo, la hiperprolactinemia es responsable del 10–20% de casos de amenorrea. En un estudio con mujeres hiperprolactinélicas premenopáusicas, el 87% de ellas presenta alteraciones menstruales de distinto grado, pero la galactorrea y otras manifestaciones clínicas solo están presentes en el 47% (**Winters & Troen, 1984**). El mecanismo en virtud al cual la PRL produce amenorrea es mediante la supresión de la liberación hipotalámica de GnRH, resultando en niveles bajos o normales de Gn y niveles bajos de esteroides sexuales. Esta disminución de la liberación hipotalámica

de GnRH, disminuye la frecuencia pulsátil de LH con aumento de la amplitud de los pulsos (**Sarkar & Yen, 1985; Cheung, 1983**). La disminución de la frecuencia de pulsos de LH asociada al sueño, que se observa en adultos sanos, se confirma también en caso de hiperprolactinemia. Este efecto hipotalámico de PRL no está mediado por aumento de la actividad opiácea hipotalámica (**Fox et al, 1987; Biller et al, 1980**). La restauración de los niveles normales de PRL, contribuye a recuperar la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH, normalizar los períodos menstruales, corregir el hipogonadismo y recuperar la fertilidad (**Winters & Troen, 1984; Klibanski et al, 1983**).

La secreción pulsátil de gonadotropinas depende del generador hipotalámico de pulsos de GnRH sobre el cual la PRL tiene un efecto inhibitorio directo (**Grattan et al, 2007**). En situación de hiperprolactinemia, la respuesta hipofisaria al estímulo de GnRH es variable, pudiendo mantenerse normal, aumentar o disminuir (**Biller et al, 1980; Klibanski et al, 1983**). La hiperprolactinemia suprime la secreción pulsátil de LH por disminución de la amplitud y frecuencia de los pulsos (**Winters & Troen, 1984; Saunderson et al, 1984; Klibanski et al, 1984**).

La PRL activa la expresión de la enzima ovárica 2,3 β -hidroxi-esteroide-deshidrogenasa, que participan en la biosíntesis de progesterona (**Feltus et al, 1999**). Se necesitan pequeñas concentraciones fisiológicas de PRL para la síntesis de progesterona por las células granulosas, pues a elevada concentración su efecto es inhibitorio (**McNatty et al, 1974**). El aumento de los

niveles plasmáticos de PRL por encima de 100 ng/mL, reduce los niveles de FSH y E2 así como también disminuye el número de células granulosas **(McNatty et al, 1979)**. La PRL produce un efecto supresor directo de la secreción ovárica de estrógenos y progesterona **(Demura et al, 1982)**. La PRL también inhibe la síntesis de estrógenos por antagonismo del efecto estimulante de la FSH sobre la actividad aromatasa **(Dorrington & Gore-Langton, 1982)**, así como también por inhibición directa de la síntesis de esta enzima **(Krasnow et al, 1990)**. El acortamiento de la fase lútea suele ser la primera evidencia de la afectación del ciclo menstrual normal secundaria a hiperprolactinemia **(Kredentser et al, 1981)**; no obstante, también se han descrito fases lúteas cortas en mujeres hiperprolactinémicas **(Bahamondes et al, 1979)**. Al acortarse la fase lútea, los niveles de P4 descienden por debajo del rango normal, apuntando esto hacia una función deficiente del cuerpo lúteo. La infertilidad es un síntoma presente en pacientes hiperprolactinémicas al producirse inhibición de la secreción de gonadotropinas acompañada de anovulación. Los niveles de PRL se encuentran elevados en mujeres que padecen el síndrome del ovario poliquístico (SOP) **(Del Pozo & Falaschi, 1980; Aziz et al, 2004)**, como consecuencia del aumento de estrógenos observado, el cual a su vez contribuye al aumento de la secreción de PRL **(Del Pozo & Falaschi, 1980)**. Asimismo, se producen aumentos discretos de PRL en respuesta a la estimulación intensa del pezón (p.ej. succión, anillas), el ejercicio y el estrés

físico o emocional. En condiciones normales, la secreción de PRL se inhibe por efecto de DA.

2.5.9. Hiperandrogenismo

El hiperandrogenismo en la mujer es frecuente desde el comienzo de la adolescencia, reflejando una excesiva producción de andrógenos de origen ovárico, a veces suprarrenal y más raramente por aumento de conversión periférica (hirsutismo idiopático). Generalmente, la etiología es funcional y raramente tumoral. Los niveles aumentados de $\Delta 4$ -Androstendiona ($\Delta 4$) orientan hacia la etiología ovárica (SOP), frente al aumento de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) que sugiere etiología suprarrenal. En ambos casos, los signos clínicos de hiperandrogenismo son el acné, el hirsutismo y las alteraciones del ciclo menstrual (oligomenorrea, metrorragias). La mayoría de los hiperandrogenismos en deportistas adolescentes son de origen ovárico, fisiológico y transitorio, como expresión de la falta de madurez del eje gonadotropo en los primeros años que siguen a la menarquía.

El hiperandrogenismo fisiológico es transitorio y propio de muchas adolescentes que presentan un cuadro clínico y bioquímico semejante al SOP, con acné, alteraciones menstruales, aumento de LH y andrógenos. Este cuadro representa la lenta maduración del eje HPO que puede llegar a durar de 3 a 5 años. La imagen ecográfica de los ovarios presenta un aspecto multifolicular que no tiene porque ser necesariamente patológica. Estos

ovarios multifoliculares – con reparto desigual de folículos de distinto tamaño y más grandes que los visualizados en el SOP – también se observan en deportistas con amenorrea hipotalámica secundaria a déficit energético.

La causa más frecuente de hiperandrogenismo de origen ovárico y problemas menstruales, es el síndrome de los ovarios poliquísticos (SOP) descrito por **Stein & Leventhal (1935)**. Asimismo, representa la endocrinopatía más frecuente en adolescentes y mujeres premenopáusicas con una prevalencia del 5 al 10%. El conjunto de alteraciones observadas en el SOP se produce a varios niveles e implica: hiperproducción de LH, alteración de la síntesis de esteroides ováricos y suprarrenales y resistencia a la acción de la insulina. Su diagnóstico se basa en una combinación de criterios clínicos, hormonales y morfológicos, fijados, a partir de la conferencia de consenso en Rotterdam en el año 2003 y son: 1) hiperandrogenismo clínico o biológico, 2) oligo y/o anovulación y 3) aspecto ecográfico de ovarios poliquísticos. Estos criterios, fácilmente identificables en la mujer adulta, representan un problema en adolescentes y deportistas. En la adolescencia, los ciclos irregulares, el acné o la hipersecreción sebácea son muy comunes y generalmente transitorios como reflejo de la maduración progresiva del eje HT – HP – O.

El SOP es un defecto en la selección del folículo dominante asociado a un exceso de folículos en crecimiento, y una alteración ovárica primitiva es, probablemente, el origen de la detención de la maduración folicular. En

general, el 50% de las deportistas de élite adolescentes tienen SOP, lo que representa una incidencia significativamente mayor con respecto a las adolescentes sedentarias. El perfil hormonal de las deportistas con SOP se caracteriza por aumento de TESTO, aumento del cociente LH/FSH > 2 (en el 75% de los casos) y valores normales de GH, IGF-1 y CORT. Un estudio con nadadoras adolescentes confirma, por primera vez en este deporte, una elevada incidencia de ovarios micropoliquísticos, asociada con alteraciones menstruales y síntomas de hiperandrogenismo (**Constantini & Warren, 1995**). Las nadadoras presentan un cuadro de hiperandrogenismo ovárico con aumento de T y $\Delta 4$. Los niveles de LH y FSH están aumentados y el cociente LH/FSH también. Los niveles de $\Delta 4$ y DHEA-S aumentan dentro del rango de normalidad. La PRL y las hormonas tiroideas no sufren modificaciones significativas manteniéndose dentro de los límites normales.

Rickenlund et al (2003) identifican el SOP en atletas de resistencia y demuestran que las alteraciones menstruales no se producen por inhibición del eje gonadotropo, tras confirmar la presencia de niveles de FSH y, sobretodo de LH, por encima de la media, con E2 normal y aumento de $\Delta 4$ y DHEA-S. En este estudio se incluyeron deportistas de diversas disciplinas como el triatlón, el esquí de fondo, el maratón o la carrera de fondo. En las deportistas que presentan problemas menstruales su tasa de andrógenos y el cociente LH/FSH están aumentados mientras que los niveles de SHBG están disminuídos. Ninguna de las deportistas con SOP mostró signos clínicos de hirsutismo o acné. La ecografía ovárica mostró ovarios poliquísticos en el 43%

vs el 7% de las deportistas que tuvieron alteraciones menstruales sin hiperandrogenismo asociado, 11% en deportistas eumenorreicas y 9% en sedentarias control.

En un estudio posterior, **Rickenlund et al (2004)** informaron de un 50% de SOP en deportistas oligomenorreicas y del 10% en amenorreicas, cuando profundizaron en los determinaciones hormonales en mujeres deportistas y encontraron que aquellas que presentaban problemas del ciclo se agrupaban en dos perfiles completamente diferentes: deportistas amenorreicas que presentan todas las características de inhibición gonadotropa (disminución de la pulsatilidad de LH, de la testosteronemia, de la prolactinemia, de la estradiolemia y aumento de cortisol y GH), y deportistas oligomenorreicas que presentan un cuadro biológico de SOP. Este último grupo mostró un aumento de la testosteronemia, mientras que las secreciones de GH y cortisol fueron similares a las observadas en mujeres eumenorreicas. Asimismo, las deportistas oligomenorreicas no presentaron signos evidentes de inhibición hipotalámica, más allá de un ligero enlentecimiento de la pulsatilidad de LH y una discreta disminución de la insulinemia. La cantidad total de testosterona secretada en 24 hs fué significativamente más alta en el grupo de deportistas con SOP con respecto a los otros grupos. La pulsatilidad de LH (nº de picos en 24 hs) fué más lenta en el grupo de amenorreicas (7,5 pulsos/24 hs), frente a los 10 pulsos/ 24 hs en oligomenorreicas, 11 pulsos/ 24 hs en eumenorreicas y 15,5 pulsos/ 24 hs en el grupo control. En el grupo amenorreico se confirmó un aumento de GH y un descenso de PRL.

Rickenlund afirmó que el SOP precedía a la práctica deportiva, pero aclaró que era probable que ciertas deportistas pudieran presentar cierto grado de inhibición hipotalámica con acentuación del déficit energético, simulando un cuadro biológico y/o clínico similar al SOP. Esto se confirma con los valores medios de los pulsos de LH y las secreciones de PRL, GH y cortisol que se observan en el grupo oligomenorreico.

En la población general, la incidencia de SOP, confirmado ecográficamente, oscila entre el 70 y el 90% en oligomenorreicas y del 50 al 90% en mujeres con clínica de hiperandrogenismo. Asimismo, la presencia ecográfica de ovarios micro-poliquísticos alcanza porcentajes del 21 al 33% en las mujeres en edad fértil, a pesar de que la incidencia estimada de SOP es solo del 5 al 10%. Por lo tanto, existe un porcentaje importante de mujeres que presentan ovarios poliquísticos sin clínica de SOP. El SOP, representa la alteración endocrina más frecuente en mujeres jóvenes, así como la causa más frecuente de alteraciones menstruales en las deportistas. **Hagmar et al (2009)** encontró que en las deportistas que no utilizaban ACO, la incidencia de OP en la ecografía era del 37% (comparado con el 12,5% en las deportistas que utilizaban anticonceptivos hormonales); es decir, una incidencia ligeramente superior a la de la población general. Entre las deportistas que presentaron alteraciones del ciclo menstrual, encontró una incidencia de SOP del 46%. Con respecto al conjunto de deportistas que no tomaban ACO, observó una incidencia del 12%, igualmente algo superior a la población general.

Como consecuencia de la adaptación del eje corticotropo al ejercicio, en deportistas oligomenorreicas de 15 a 18 años de edad, no se observa hipercortisolemia tras la aplicación de cargas de entrenamiento reiteradas (**Duclos et al, 2001**); no obstante, **Warren & Perloth (2001)** se preguntaron sobre la posible relación del SOP con la estimulación repetida del eje corticotropo ligado a la práctica deportiva intensa. Entre los factores etiológicos del SOP, figuran la producción excesiva de andrógenos ováricos (testosterona, delta-4-androstendiona), pero también la de andrógenos suprarrenales (DHEA-S). La administración exógena de andrógenos así como la exposición crónica a un exceso de andrógenos endógenos, puede espesar la túnica albugínea del ovario y desarrollar ovarios micropoliquísticos. En deportistas que no presentan déficit energético, el aumento agudo recurrente o el aumento crónico de DHEA-S pueden alterar el desarrollo folicular y producir alteraciones ovulatorias. La hipersecreción de LH es un fenómeno secundario que puede estar ligado al freno de la maduración folicular y a la anovulación. En cualquier caso, la activación corticotropa ligada al deporte conlleva un ambiente hormonal desfavorable (exceso de andrógenos no aromatizables, insuficiencia de la acción de FSH, exceso de ciertos factores de crecimiento locales), que bloquea la maduración folicular. Así pues, la estimulación repetida del eje corticotropo en mujeres deportistas, estimulando la producción suprarrenal de andrógenos, puede representar el debút del SOP. Esto representa un mecanismo causante de alteración ovárica, que puede darse en deportistas sin necesidad de que estas presenten

desequilibrio energético alguno. Esto representa una nueva modalidad de alteración menstrual, no ligada a la disponibilidad energética y, por tanto sin consecuencias “a priori” sobre la densidad mineral ósea (**Maimoun & Sultan, 2001**). **Constantini & Warren (1995)** describieron este tipo de disfunción ovárica, por primera vez en nadadoras, en las cuales la ausencia de déficit energético correlacionaba con la incidencia normal de SOP. Previamente, **Sieberg et al (1986)** ya habían encontrado valores aumentados de andrógenos suprarrenales (DHEA-S) en el 24% de las adolescentes que padecían SOP.

Los niveles plasmáticos de dehidroepiandrosteona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), se encuentran moderadamente elevados en el 50% de las mujeres hiperprolactinémicas (**Carter et al, 1977**); no obstante, en la mayoría de ellas, no se observa correlación alguna con la presencia de hirsutismo u otros indicadores de hiperandrogenismo. El descenso de la hiperprolactinemia normaliza los niveles aumentados de andrógenos (**Skrabanek et al, 1980**).

3. La Tríada de la Mujer Deportista

En el año 1992, con motivo de una conferencia del Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM), se describió por primera vez la “tríada de la atleta femenina; un síndrome caracterizado por la asociación de amenorrea, osteoporosis y trastornos del comportamiento alimentario (**Yeager et al, 1993; Nattiv et al, 1994a; Nattiv et al, 1994b**). El objeto de dicha conferencia

fué despertar el interés de la comunidad científica sobre las relación existente entre las alteraciones de la función reproductora, los comportamientos alimentarios restrictivos y la disminución de la densidad mineral ósea observadas en mujeres deportistas.

En el año 2007 se actualizó la definición (*Nattiv et al, 2007*) para sustituir el término “amenorrea” por el de “irregularidades menstruales”, “osteoporosis” por “disminución de la densidad de masa ósea” y “trastornos del comportamiento alimentario” por “aporte alimentario insuficiente” o “déficit energético”. Según esta nueva definición, cada elemento de la tríada puede enmarcarse en un *continuum* cuya evolución e interacción con respecto a los otros componentes puede representarse gráficamente (**Figura 13**). Cada componente de la tríada presenta estadios intermedios que, si se infravaloran y no son tratados a tiempo, pueden evolucionar hacia el estadio final.

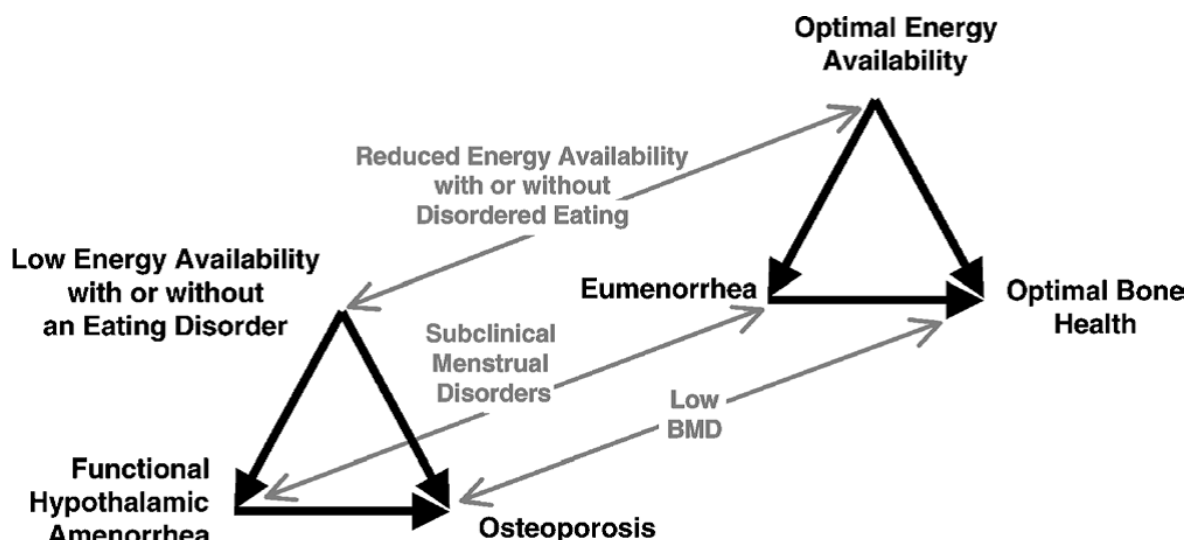


Figura 13: Tríada de la mujer deportista (Nattiv et al, 2007).

Una reducción discreta o intermitente de la disponibilidad energética puede alterar la función ovárica de forma asintomática de manera que la deportista puede seguir teniendo ciclos menstruales regulares pero presentar una reducción de su tasa de estrógenos, y otros parámetros hormonales, que contribuyen a la pérdida de masa ósea. Los tres elementos de la tríada pueden evolucionar en cualquiera de los dos sentidos, es decir; el empeoramiento o la mejora en función del equilibrio entre los aportes y el gasto energético. Se necesita un solo día para generar un déficit energético, un mes para observar una disminución de la función ovárica y un año para detectar el impacto sobre la masa ósea.

La tríada no implica necesariamente la coexistencia de sus tres componentes al mismo tiempo. El interés principal del síndrome radica en mostrar la relación de interdependencia entre los tres elementos y demostrar que el diagnóstico de cualquiera de ellos obliga a descartar la presencia de los otros dos. No es necesaria la presencia simultánea de las tres patologías para empezar a tomar medidas, pues solos o en combinación e independientemente de su estadio, los problemas de la tríada pueden disminuir el rendimiento físico y aumentar la morbimortalidad de las deportistas afectadas (*Nattiv et al, 2007*).

F. Respuestas Hormonales al Ejercicio

Los niveles plasmáticos de la mayoría de las hormonas varían con el ejercicio y, fundamentalmente, son tres los ejes endocrinos que desempeñan un papel dominante en las adaptaciones metabólicas que se producen en respuesta a los esfuerzos deportivos: 1) eje gonadotropo, 2) eje corticotropo y 3) eje somatotropo.

A efectos prácticos, se distinguen dos tipos de respuestas hormonales al ejercicio:

a). Respuestas Agudas: variaciones de los niveles hormonales que se producen en torno a la secuencia de ejercicio (antes, durante y/o después), tanto en sujetos entrenados como no entrenados.

b). Adaptaciones Crónicas: variaciones de los niveles hormonales basales observados en sujetos entrenados cuando estos se encuentran en reposo.

1. Eje HT – HP – Ovárico y Ejercicio

Los efectos del ejercicio sobre los niveles de gonadotropinas y esteroides sexuales son muy variables y están relacionados con la necesidad de asegurar la homeostasis reproductora de la mujer que se encuentra en situación de gasto energético intenso, o muy intenso, provocado por la

actividad muscular. No obstante, los cambios observados no pueden generalizarse si no se tiene en cuenta la fase del ciclo menstrual, pues el nivel de estas hormonas varía en función del momento del ciclo en el que se producen los cambios (**Cumming & Rebar, 1985; Viru, 1985a, 1992**).

1.1. Respuestas del Eje HT-HP-O al Ejercicio Agudo

1.1.1. Gonadotropinas (Gn)

Williams et al (1995) observan un aumento progresivo de LH tras colocar un catéter a mujeres deportistas antes de realizar un ejercicio. Este hecho puede deberse a estrés, por la invasividad de la prueba, o a una respuesta anticipatoria de la LH ante la proximidad al esfuerzo. **Jurkowski et al (1978)** no encuentran cambios en los niveles de LH durante las fases folicular o lútea del ciclo en respuesta a un ejercicio realizado hasta el agotamiento; por el contrario, si observan el aumento de FSH en la fase folicular del ciclo en respuesta al mismo tipo de ejercicio. En mujeres no entrenadas, **Bonen et al (1979)** no encuentran cambios en las cifras de FSH o LH tras un ejercicio realizado durante la menstruación o en la fase lútea del ciclo; por el contrario, si observan un descenso de los niveles de FSH en mujeres entrenadas. **Cumming & Belcastro (1982)** encuentran aumentos de LH, en corredoras eumenorreicas – entrenadas y no entrenadas – durante la realización de un ejercicio progresivo en ergómetro durante 12–18 minutos. La FSH aumenta en ambos grupos de corredoras eumenorreicas (entrenadas y no entradas) así como también en amenorreicas. Tras 8 semanas de

entrenamiento previo intenso, **Bullen et al (1984)** no encuentran cambios significativos de las cifras de FSH y LH en respuesta a un ejercicio de 60 minutos de duración. **Yahiro et al (1987)** informan de mayor liberación de Gn, en respuesta al estímulo de GnRH administrada exógenamente, en corredoras amenorreicas comparadas con eumenorreicas. Según los investigadores, la exagerada respuesta puede ser consecuencia de la deficiente producción endógena de GnRH o del aumento de la sensibilidad a estrógenos.

Un estudio con mujeres adultas con AHF (primaria o secundaria), durante la fase folicular temprana, compara los patrones de secreción de LH a lo largo de 12–24 hs, con respecto a mujeres eumenorreicas. El rango de alteraciones de los pulsos de LH incluye: 8% apulsatilidad, 27% frecuencia baja/amplitud baja, 8% frecuencia normal/amplitud baja, 43% frecuencia baja/amplitud normal y 14% de frecuencia normal/amplitud normal (**Perkins et al, 1999**). La comparación de los parámetros de secreción de LH en mujeres deportistas jóvenes (14 a 21 años) – eumenorreicas y amenorreicas – y sedentarias control, entre 11 hs pm y 8 hs am, demuestra un aumento de la amplitud de pulsos de secreción nocturnos con disminución del AUC y de la secreción total de LH, en deportistas amenorreicas comparadas con sedentarias control (**Ackerman et al, 2012**).

Loucks et al. (1985) comparan el patrón pulsátil de LH en 24 hs en mujeres eumenorreicas sedentarias con disminución de aportes energéticos,

conseguido por restricción alimentaria sola o por restricción alimentaria combinada con ejercicio. En el grupo que incluye ejercicio, se produce una disminución del 10% en la frecuencia de pulsos de LH durante la vigilia y un aumento del 36% de la amplitud de los pulsos durante las horas de vigilia y sueño. La disminución de la frecuencia de pulsos de LH es más intensa cuando se combinan dieta y ejercicio comparado con dieta sola. Cuando la disponibilidad de energía es de 45 kcal/kg de masa magra/día, el estrés del ejercicio no disminuye la frecuencia de pulsos ni afecta la amplitud de los mismos. Esta investigación apoya la teoría de la disminución del balance energético como principal factor responsable de las alteraciones de GnRH y LH observadas en la AHF, más que el estrés agudo en respuesta al ejercicio.

En un estudio con mujeres con AHF comparadas con eumenorreicas controles, se comprueba que una minoría de mujeres con AHF presentan niveles de FSH bajos (**Jonard et al, 2005**). Estos bajos niveles de FSH se acompañan de la presencia, confirmada ecográficamente, de varios folículos ováricos de 6–9 mm. Aún teniendo, en algunos casos, valores de FSH normales y folículos de 6–9 mm, la mayoría de las mujeres con AHF presentan alteración de los marcadores foliculares de sensibilidad a FSH (inhibina B y hormona anti-Mülleriana), lo que sugiere la acción incompleta de FSH sobre el ovario, a pesar de no verse afectados sus niveles plasmáticos ni el recuento de folículos ováricos.

1.1.2. Esteroides Sexuales

1.1.2.1. Andrógenos

En un estudio con nadadoras de élite se confirma el aumento significativo de andrógenos tras realizar un entrenamiento a máxima intensidad, siendo este aumento independiente de los niveles plasmáticos de LH (**Sutton et al, 1973**). En atletas aficionadas también se confirma el aumento de testosterona, tras una carrera de 30 minutos, siendo mayor este aumento en la fase folicular del ciclo comparado con la fase luteínica (**Shangold et al, 1981**).

1.1.2.2. Estrógenos y Progesterona

Los niveles aumentados de P4 y, en menor medida de estrógenos, compiten con otras hormonas esteroideas por la fijación a sus receptores (**Bell & Jones, 1979**). El aumento de P4 observado durante la fase luteínica se compensa con el incremento de los niveles de cortisol, antes y después del ejercicio (**Szczepanowska et al., 1999**). Asimismo, se ha demostrado que los estrógenos aumentan la sensibilidad de los tejidos a la acción anabolizante de T (**Danhaive & Rousseau, 1988**). **Hall et al (1975)** informan de aumentos de E2 y P4 tras realizar un ejercicio en cicloergómetro a tres intensidades de esfuerzo diferentes. Los mayores incrementos de E2 y P4 se observan durante la fase lútea del ciclo, cuando estas hormonas se encuentran en su nivel más alto. En un estudio con mujeres activas no entrenadas, **Jurkowski et al (1978)** también estudian la respuesta de E2 y P4 a tres intensidades de esfuerzo

diferentes en cicloergómetro. E2 aumenta a todas las intensidades, tanto en la fase folicular como en la fase lútea del ciclo. P4 aumenta durante la fase lútea del ciclo, a todas las intensidades y durante la fase folicular solo con el pedaleo intenso hasta el agotamiento. En mujeres no entrenadas, 30 minutos de ejercicio al 74% del VO₂máx, aumentan en un 40% las cifras de P4 durante las fases menstrual y lútea del ciclo, frente al 20% de aumento de E2 observado, exclusivamente, durante la fase folicular (**Bonen et al, 1979**). Esto mismo se analizó en mujeres entrenadas, confirmándose que los efectos agudos del ejercicio sobre los niveles de E2 y P4 desaparecen con el entrenamiento, al no encontrarse diferencias significativas en estas hormonas después del ejercicio en mujeres entrenadas.

Cumming & Belcastro (1982) encuentran niveles elevados de E2 en eumenorreicas (entrenadas y no entrenadas) así como en corredoras amenorreicas (pero a niveles inferiores) después de realizar un ejercicio progresivo en ergómetro. E1 aumenta en los dos grupos de corredoras pero no en eumenorreicas no entrenadas. Andrógenos y DHEA también aumentan después del ejercicio en todos los grupos. **Loucks & Hovarth (1984)** no encuentran diferencias en E1, E2 o T tanto en corredoras eumenorreicas como amenorreicas, que corrieron 40 minutos al 80% del VO₂máx. Los valores de E2 y andrógenos son más bajos en corredoras amenorreicas. Se producen aumentos significativos de andrógenos, que persisten durante 30 minutos tras el ejercicio, solamente en corredoras eumenorreicas. Después del ejercicio, comparado con el estado basal, el grupo amenorreico presenta

aumento de los cocientes E1/E2 y T/E2 con disminución del cociente $\Delta 4$ /E1, respecto a corredoras eumenorreicas. La estabilidad de las concentraciones de E y los cocientes esteroides, se interpretan considerando que el ejercicio submáximo no estimula la respuesta ovárica y que el aumento de andrógenos se produce, sobretodo, por activación suprarrenal.

Keizer (1986) informa que en corredoras eumenorreicas entrenadas, no se producen aumentos de E2 tras una carrera a pie. Por otro lado, observa un aumento pronunciado de TT, TL, $\Delta 4$ y DHEA-S en mujeres entrenadas, pero no así en las no entrenadas, tras un ejercicio de 45 minutos al 80% del VO2máx. En otro estudio **Keizer et al (1987)** muestran un aumento significativo de E2, P4, T y $\Delta 4$ en respuesta a una carrera progresiva, tanto en mujeres entrenadas como no entrenadas, e independientemente de la fase menstrual. Las mujeres entrenadas presentan aumentos de T y $\Delta 4$ más pronunciados que las no entrenadas. Otros estudios demuestran lo contrario; es decir, respuestas más extremas en mujeres no entrenadas comparadas con mujeres eumenorreicas muy entrenadas o con amenorreicas.

1.2. Adaptaciones del Eje HPO al Ejercicio Crónico

1.2.1. Gonadotropinas (Gn)

Los estudios de **Dale et al (1979)** con corredoras y **Russell et al (1984)** con nadadoras, confirman la presencia de bajos niveles de Gn en ambos grupos de deportistas. **Bonen et al (1981)** encuentran niveles altos de LH y bajos de FSH en la fase folicular y bajos niveles de FSH en la fase lútea de

nadadoras (de 13–14 años de edad) con fases lúteas cortas. **Rogol (1988)** encuentra una disminución de la frecuencia de pulsos de LH en corredoras de fondo con amenorrea u oligomenorrea aguda y lo atribuye a la alteración en los centros hipotalámicos reguladores que controlan la liberación episódica de GnRH. **Cumming et al (1985)** obtienen resultados similares en un estudio con corredoras eumenorreicas. **Bullen et al (1985)** documentan los cambios hormonales en respuesta a 8 semanas de entrenamiento intenso en alumnas de instituto sin entrenamiento previo y encuentran una atenuación del aumento de LH a medida que progresa el entrenamiento, especialmente en el grupo que pierde peso. En un estudio previo, **Bullen et al (1984)** no encuentran cambios en las concentraciones basales de LH o FSH con el entrenamiento moderado. **Schwartz et al (1981)** llegan a conclusiones similares. **Loucks & Horvath (1984)** informan de niveles basales de FSH y de LH más bajos en corredoras amenorreicas comparadas con eumenorreicas. Sin embargo, **Glass et al (1987)** no encuentran estas diferencias en su estudio con maratonianas olímpicas. **Yahiro et al (1987)** informan de resultados similares en corredoras de nivel inferior. El análisis diario de los niveles hormonales en corredoras eumenorreicas aficionadas, durante 3 meses, demuestra menor aumento de FSH durante la transición lúteo-folicular en deportistas con defectos de la fase lútea (acortamiento) comparado con mujeres activas y sedentarias con ciclos ovulatorios (**De Souza et al, 1998**). Las sedentarias control mantienen sus ciclos normales, siendo ovulatorios el 90% de ellos; por el contrario, en deportistas solo se mantienen ovulatorios el

45% de los ciclos, el 43% presentan defectos de la fase lútea y el 12% son anovulatorios.

1.2.2. Esteroides Sexuales

Respecto a E1 los resultados de los diferentes estudios son contradictorios. La producción total de E1 (50–170 mg/día) varía en función de la fase del ciclo, produciéndose por conversión ovárica y periférica de E2 así como por conversión periférica de $\Delta 4$. Un descenso de la concentración de E1 sugiere disminución de la producción de $\Delta 4$, descenso de la actividad enzimática de conversión o aumento del aclaramiento metabólico. Por el contrario, un aumento de la concentración de E1 indica aumento de la formación de $\Delta 4$, aumento de la actividad enzimática de conversión o disminución del aclaramiento metabólico. El tejido adiposo y los músculos son los lugares de conversión y todo cambio que se produzca a este nivel puede alterar la tasa de conversión periférica. En mujeres eumenorreicas, el cociente E1/E2 es < 1 . Un cociente E1/E2 > 1 indica disminución de la secreción ovárica de E2 o aumento de la conversión periférica de andrógenos. Algunos estudios con deportistas amenorreicas y eumenorreicas han demostrado cocientes de E1/E2 más altos con respecto a mujeres sedentarias eumenorreicas. Esto es consecuencia de la falta de maduración folicular, manteniéndose en este caso la secreción de E1 a partir, sobretodo, de $\Delta 4$. Por definición, no existe fase lútea en caso de anovulación y por tanto no se produce el aumento de P4. La insuficiencia lútea es muy frecuente en

deportistas y se asocia con niveles de P4 anormalmente bajos o con acortamiento de la fase lútea (**De Souza, 1998**).

1.2.2.1. Andrógenos

Las glándulas suprarrenales y los ovarios producen pequeñas cantidades de T, pero sobretodo secretan andrógenos débiles. Estos incluyen DHEA, DHEA-S secretados por las suprarrenales y $\Delta 4$ secretado por suprarrenales y ovarios. En la periferia, estos esteroides se convierten en andrógenos más potentes (T, 5α -DHT) y en E2 (**Enea et al, 2011**). Si la concentración plasmática de T en 10 veces menor en la mujer comparada con el hombre, la elevación de T, en términos relativos, es idéntica en ambos. El retorno de los niveles de andrógenos a valores basales se produce rápidamente entre 6–12 hs como máximo tras suspender la actividad, en el caso de T y un poco más tarde para DHEA-S. En la mujer se producen variaciones cíclicas de los andrógenos plasmáticos. La T aumenta desde valores bajos (observados de principio a fin de la fase folicular), para alcanzar sus valores más altos durante el período ovulatorio y posteriormente descender durante la fase lútea del ciclo (**Abraham, 1974; Genazzanni et al, 1977**). Las elevadas concentraciones de T, especialmente si se producen durante un tiempo prolongado, pueden ocasionar atresia temprana (involución) de folículos inmaduros (**Speroff & Van de Wiele, 1971**). Estos folículos no maduraran nunca, ni producirán E2 para estimular el picode LH por lo que no se producirá la ovulación. En tal situación, la retroalimentación gonadotrópica es anormal y puede aparecer amenorrea.

En el estudio de **Dale et al (1979)**, se detectaron mayores niveles de T en corredoras que en sedentarias. Es posible que las concentraciones de T aumentasen por la mayor producción ovárica o suprarrenal secundaria a estrés, por el aumento de la conversión periférica de $\Delta 4$ en T o por disminución de la conversión de T en E2 en el tejido adiposo (**Loucks & Horvarth, 1985**). Los adipocitos del tejido adiposo son capaces de transformar andrógenos en estrógenos (por aromatización) y de este modo convertirse en una importante fuente extragonadal de estrógenos en la mujer (**Longcope et al, 1978; Nimrod & Ryan, 1975**). Al parecer, el hecho de que las mujeres entrenadas tengan menos grasa corporal, comparadas con no entrenadas, favorece la menor conversión de T en E a nivel del tejido adiposo. Este mecanismo ha sido propuesto como apoyo a la teoría de la grasa corporal como causa de amenorrea de esfuerzo (**Frisch, 1988**). Sin embargo, no se han hallado diferencias fisiológicas importantes en los niveles de andrógenos (T, DHEA, DHEA-S o $\Delta 4$) entre corredoras amenorreicas, ciclistas y no corredoras (**Baker et al 1981; Boyden et al, 1983; Cumming & Belcastro, 1982; Schwartz et al, 1981**). Por el contrario, en el estudio de **Keizer et al (1987)** se detectaron niveles basales de T más altos en mujeres no entrenadas que en las entrenadas.

1.2.2.2. Estrógenos y Progesterona

Varios estudios han confirmado la presencia de niveles de E2 y P4 más bajos en mujeres deportistas. **Dale et al (1979)** informaron de la disminución de E2 y P4 en corredoras, sugiriendo la existencia de inhibición crónica de la

función ovárica. **Baker et al (1981)** informaron de cifras de E2 y SHBG más bajas en corredoras amenorreicas comparadas con eumenorreicas y con no corredoras. **Schwartz et al (1981)** hallaron niveles similares de E1 y E2 en corredoras amenorreicas, corredoras eumenorreicas y no corredoras, aunque la proporción de E1 con respecto a E2 fué significativamente más alta en corredoras, como reflejo del aumento de la conversión extraglandular de $\Delta 4$ en E1 o de la disminución de la producción ovárica de E2. Estos cambios pueden deberse a variaciones en el ritmo de síntesis y liberación, suprarrenal y ovárica, de $\Delta 4$. **Bonen et al (1981)** hallaron valores más bajos de E2 y P4 en las fases luteínicas de nadadoras de 13–19 años de edad, comparadas con un grupo control no entrenado. Estas nadadoras mostraron también una fase lútea más corta que los controles. Se hallaron valores bajos de E2 y elevados de estrógenos suprarrenales (E1) en nadadoras jóvenes y corredoras de media edad comparadas con el grupo control (**Russell et al, 1984**). Los investigadores sugirieron que el elevado nivel de E1 y β -endorfinas interactuaban para inhibir la secreción de Gn hipofisarias.

Boyden et al (1983) informaron que los niveles hormonales basales cambiaron en corredoras eumenorreicas aficionadas tras aumentar la distancia recorrida semanalmente de 48 km hasta 80 km. Los valores de E1 disminuyeron progresivamente a medida que aumentó la distancia recorrida semanalmente, coincidiendo esto con disminución del porcentaje de grasa corporal. Los valores de E2 disminuyeron claramente tras aumentar la distancia recorrida semanalmente hasta los 80 km. Aunque las corredoras no

se volvieron amenorreicas, si aparecieron irregularidades menstruales con el aumento de la distancia recorrida por semana. **Bullen et al (1984)** no hallaron cambios en los niveles plasmáticos de E2 pero observaron una disminución de la secreción de E1 y P4 tras 8 semanas de entrenamiento moderado. Este hallazgo fué interpretado como indicador de función ovárica alterada. Otros estudios también han informado de disminución de los valores basales de E2 en corredoras amenorreicas (**Ding et al, 1988; Glass et al, 1987; Yahiro et al, 1987**).

De Souza et al (2010), estudiaron durante 3 meses el patron de excreción urinario diario de estrona-1-glucurónido (E1G), en mujeres clasificadas por su nivel de actividad (sedentarias, entrenadas) y su condición menstrual (ovulatoria, fase lútea defectuosa, anovulatoria). No se encontraron diferencias significativas intergrupos en el pico de concentración de E1G excretado. No obstante, el pico de E1G se produjo varios días más tarde en deportistas con defectos de la fase lútea comparadas con deportistas que ovulaban normalmente. Las deportistas con ciclos anovulatorios excretaron menos cantidad de E1G en la fase follicular temprana vs sedentarias ovuladoras y también excretaron menos E1G a lo largo de toda la fase follicular al comparar sedentarias con deportistas ovuladoras y deportistas con fase lútea defectuosa. Durante los días 6 a 12 del ciclo, la excreción de E1G fué más baja en deportistas anovuladoras comparadas con sedentarias y deportistas ovuladoras, asimismo el AUC para E1G durante la fase follicular también fué más bajo. Durante la fase lútea, el

AUC de E1G fué más bajo en deportistas anovuladoras y en aquellas con defectos de la fase lútea comparadas con sedentarias ovuladoras.

2. Leptina y Ejercicio

El ejercicio que implica un elevado gasto energético no compensado, y que genera desequilibrio energético, produce alteraciones de la función reproductora (**Loucks et al, 1998**). Las variaciones de LEP producidas por el ejercicio permiten explicar los efectos de este último sobre la función reproductora, como son la aparición de amenorrea o la alteración de ciertas hormonas (insulina, cortisol, catecolaminas, estrógenos, testosterona, DHEA, GH) que a su vez afectan a los niveles plasmáticos de LEP (**Johnson et al, 1997; Kjaer et al, 1986; Kraemer et al, 2002; Kramer et al, 2001; Kraemer et al, 1995; Kraemer et al, 1998; Kraemer et al, 1992; Callies et al, 2001**).

2.1. Respuestas al Ejercicio Agudo

2.1.1. Ejercicio de Corta Duración (<60 min)

En un estudio con mujeres post-menopáusicas que realizaron 30 min de ejercicio al 80% del VO₂max, estas presentaron una disminución de la concentración de LEP independientemente de que se encontrasen, o no, bajo TRHE, si bien el descenso observado se atribuyó a las variaciones circadianas de LEP (**Kramer et al, 1999**). Tanto el CORT como la GH aumentan en respuesta al ejercicio y afectan a la concentración de leptina (**Johnson et al, 1994; Kraemer et al, 1998**). Bajo ciertas condiciones de ejercicio, es posible

que las hormonas que estimulan la producción de LEP (p.ej. cortisol) se vean contrarrestadas por las hormonas que inhiben su secreción (p.ej. adrenalina).

En hombres jóvenes, la realización de un ejercicio de 30 minutos de duración, por encima o por debajo del UAN (índice de exigencia metabólica e intensidad de ejercicio), no altera la concentración de leptina durante el ejercicio ni tampoco en las 3,5 hs posteriores. Este estudio demostró que en hombres jóvenes, la intensidad no afecta a la respuesta de leptina cuando el ejercicio es de corta duración (**Weltman et al. 2000**).

Elias et al. (2000) informaron de la disminución de LEP en hombres (de 18 a 55 años) tras realizar un test incremental, en tapiz rodante, hasta el agotamiento. Los autores sugirieron que la disminución de LEP podría estar relacionada con la elevada producción de ácidos grasos no-esterificados (AGNE) durante el ejercicio, cuya correlación inversa con los niveles de LEP ya se conocía previamente.

Fisher et al. (2001) observaron los cambios de LEP producidos en respuesta a 41 min de pedaleo al 50% del VO₂máx, tras ingerir una comida estándar. Se confirmó una reducción de los niveles de LEP durante la recuperación que regresó a niveles basales al cabo de 2 hs. Las concentraciones de CORT y andrógenos aumentaron considerablemente durante el ejercicio, confirmándose la rápida disminución de andrógenos al terminar el mismo. CORT estimula la expresión de LEP y las catecolaminas (A y NA) la inhiben. En teoría, el gran aumento de CORT podía ser el

responsable del aumento de los niveles de LEP, pero solo encontraron una débil relación entre ambas hormonas. No obstante, otros factores como la glucosa y la insulina podía explicar el 86% de la variación final de los niveles de leptina. Los autores concluyeron su estudio afirmando que, los cambios de LEP observados en respuesta al ejercicio de corta duración, se deben sobretodo a los cambios de la hemoconcentración más que a una variación real de sus niveles.

Kraemer et al (2001), informaron de aumentos significativos de leptina en respuesta al ejercicio incremental hasta el agotamiento en corredores adolescentes (14 a 16 años) a lo largo de una temporada de entrenamiento en pista corta. El aumento observado se atribuyó al aumento de la hemoconcentración.

Así pues, los estudios sobre los efectos del ejercicio de corta duración (<60 min) sobre la leptina revelan que la producción de esta hormona, en hombres y mujeres sanos, no se afecta de forma aguda en relación con la intensidad del ejercicio. Las reducciones y aumentos observados en los distintos trabajos, se atribuyen al ritmo circadiano diurno de esta hormona o las variaciones de la hemoconcentración. La ausencia de reducción de los niveles de leptina en algunos protocolos, se deben al limitado gasto energético del ejercicio de corta duración o a la falta de toma de muestras de sangre a partir de las 4 hs de haber terminado el esfuerzo.

2.1.2. Ejercicio de Larga Duración (> 60 min)

En los estudios sobre los efectos del ejercicio de larga duración sobre los niveles de leptina, o bien no se produce ningún cambio o bien disminuyen las cifras de leptina al finalizar el mismo. **Hickey et al, (1996)** investigaron la respuesta de leptina en corredores masculinos entrenados que realizaron una carrera de 20 millas en tapiz rodante al 70% del VO₂máx. Esta prueba no produjo cambios en las concentraciones plasmáticas de leptina, si bien la frecuencia de la toma de muestras de sangre fue escasa. **Tuominen et al. (1997)** estudiaron el efecto de 2 horas de carrera en tapiz rodante al 75% del VO₂máx. En una de las piernas ejercitadas, el glucógeno muscular se redujo en un 32% y la leptina un 34%, comparado con la pierna contraria a la que se le aplicó un “clamp”. Las concentraciones de leptina se redujeron paralelamente a la depleción de glucógeno, correlacionando esto directamente con los niveles plasmáticos de INSU, CORT y TGs, e inversamente con las concentraciones de la GH. Los autores concluyeron afirmando que la leptina se asocia con los factores que regulan la homeostasis de combustible.

Landt et al. (1997) informaron de una reducción del 8% en las concentraciones de leptina plasmática en ayunas, tras 2 hs de ciclismo al 75% del VO₂máx, que culminaron con 5 series de pedaleo de 1 min de duración cada una. La reducción observada fue similar al grupo control que ayunó el mismo tiempo, atribuyendo al ritmo diurno de leptina la disminución observada con el ejercicio. Los mismos autores estudiaron las

concentraciones de leptina pre y post-ejercicio tras completar un ultra-maratón (101 millas/ 35hs), confirmando una disminución del 32% de los niveles plasmáticos de leptina. Los autores sugirieron que el gran descenso de leptina observado en ultra-maratonianos se debía al desequilibrio energético y que la leptina podía servir como importante señal de este desequilibrio, en situaciones de desgaste físico extremo.

Racette et al. (1997) midieron la diferencia arterio-venosa de LEP en el tejido adiposo durante el pedaleo en cicloergómetro durante 60 min, no observando cambios en la concentración de leptina. **Leal-Cerro et al. (1998)** informaron de una pequeña reducción de los niveles de leptina en hombres (controlados por la variación circadiana) tras una carrera de maratón (26 millas/2800 kcal), sugiriendo que la disminución real fué mayor que la registrada debido a la hemoconcentración producida durante la prueba. Los autores concluyeron afirmando que las grandes variaciones del gasto energético pueden afectar a los niveles plasmáticos de leptina.

Koistinen et al. (1998) examinaron el efecto de la alimentación en las concentraciones de leptina de varones diabéticos insulino-dependientes antes de realizar 3 horas de ejercicio en bicicleta. El ejercicio disminuyó los niveles de leptina, sin embargo, la reducción observada se contrarrestó con los alimentos o con el aumento de la concentración de cortisol.

Torjman et al. (1999) midieron la concentración de leptina tras 60 min de carrera en tapiz rodante al 50% del VO₂max. Los niveles de leptina fueron

corregidos para la hemoconcentración sin observarse cambios en sus cifras a lo largo de un período de recuperación de 4 hs. Tras una carrera de marcha de 2 hs, seguida de 4 hs de descanso, **Duclos et al (1999)** analizaron los niveles de leptina en un grupo de sujetos que previamente a la prueba (2 hs antes) habían realizado una comida. Se produjo una reducción del 30% en la concentración de leptina medida en reposo tras el ejercicio. Los investigadores también informaron de correlaciones inversas significativas entre LEP, glicerol y AGL, pero ninguna correlación con el CORT.

Essig et al. (2000) informaron de disminución de los niveles de leptina en corredores entrenados 48 hs después, pero no inmediatamente ni a las 24 hs, realizar dos test diferentes con un gasto estimado de 800 y 1500 kcal respectivamente. Los autores especularon que las variaciones de leptina se debieron a la alteración de las distintas hormonas estimulantes (GH, CORT, INSU) e inhibitoras (TESTO, A, NA). Con este estudio se demostró que el ejercicio de larga duración disminuye los niveles de leptina al cabo de un largo período de recuperación que oscila entre las 24 y 48 hs, lo cual no se observa con intervalos de recuperación más cortos. Para determinar el momento preciso en el cual se produce el “descenso diferido” de la concentración de leptina habría que efectuar tomas de muestras repetidas a lo largo de las 24–48 hs posteriores al ejercicio.

En un estudio con hombres entrenados, que realizaron una carrera de 60 min al 70% de VO₂máx, se encontró un descenso significativo de los niveles

de leptina a las 48 hs, inmediatamente después y 24 hs después del mismo, comparado con los niveles basales (**Olive & Miller, 2001**). La respuesta de leptina no se acompañó de cambios en la insulina o en la glucosa. Se tomaron muestras de sangre a los mismos sujetos tras de un ejercicio máximo de corta duración y tampoco se produjeron cambios en los niveles de leptina inmediatamente, ni a las 24 ni a las 48 hs post-esfuerzo. **Karamouzis et al. (2002)** estudiaron la respuesta de leptina tras nadar 25 km en aguas abiertas, observando que las cifras más bajas de leptina se acompañaron de aumentos del 81% en los niveles del NPY, un péptido que participa en la regulación energética del organismo.

En un estudio realizado por **Hilton & Loucks (2000)**, se controló el efecto del desequilibrio energético en la concentración de leptina, la ingesta de alimento y el gasto energético, tanto en mujeres activas como sedentarias. Se efectuaron tomas repetidas de sangre durante un período de 24 hs para determinar si el ritmo diurno de leptina se alteraba. Los autores encontraron que la baja disponibilidad de energía suprimía la secreción media de leptina de 24 horas y la amplitud de su ritmo diurno; sin embargo, a excepción de su efecto sobre el balance energético, el ejercicio no afectó el ritmo diurno de leptina en mujeres jóvenes. Los autores concluyeron que este ritmo de leptina dependía de la energía o de la disponibilidad de HC, tal y como lo habían demostrado estudios previos que afirmaban que la secreción de leptina era inversamente proporcional al contenido en HC de la dieta (**Jenkins et al, 1997**). Los autores sugirieron la necesidad de un umbral de reducción de la

disponibilidad energética para que se afectase la dinámica del ritmo secretor diurno de leptina. Estas observaciones sugieren que los niveles de leptina se pueden modificar por el gasto energético total o por el aumento de la actividad metabólica durante el ejercicio y en la fase de recuperación tras el mismo.

En un estudio de balance energético en hombres deportistas jóvenes, **van Agel-Leijssen et al. (1999)** demostraron que el ejercicio disminuía las concentraciones media y máxima de leptina en 24 hr y que la actividad física intensa, practicada en condiciones de balance energético positivo, aumentaba las concentraciones. No obstante, el balance energético negativo no afectó la concentración de leptina de 24 hs lo que sugirió una posible diferencia de género en los efectos del balance energético en relación con otros estudios realizado con mujeres (**Hilton & Loucks, 2000**). En el estudio de **van Agel-Leijssen et al (1999)** se produjo un balance energético negativo en el 28% de los varones en comparación con el balance energético negativo observado en el 78% de las mujeres del estudio de **Hilton & Loucks**, lo que probablemente justificaba la diferencia de resultados.

El ejercicio de larga duración (>60 min), basado en 1–2 hs de carrera o pedaleo, conlleva un descenso de los niveles de leptina que se atribuye a la disminución de su ritmo secretor diurno con independencia del ejercicio realizado. La disminución de leptina se produce, por la interacción del ejercicio con el balance energético del organismo. Los trabajos de **Hilton &**

Loucks (2000) y **van Agel-Leijssen et al. (1999)**, demuestran la importancia de mantener el equilibrio energético en los estudios de leptina y ejercicio. El ejercicio que produce un desequilibrio energético suficiente, suprime la secreción media de leptina de 24 horas y la amplitud de su ritmo diurno. La reducción de los niveles de leptina producido en respuesta al el ejercicio de larga duración (> 60 min), se prolonga hasta 48 horas después de finalizar el mismo y puede contrarrestarse con la ingesta de alimento. Esto explica la consistente disminución de los niveles de leptina observada tras realizar una sesión extrema de ejercicio (p.ej. maratón, ultramaratón).

2.2. Adaptaciones al Entrenamiento Crónico

2.2.1. Entrenamiento a Corto Plazo (<12 Semanas)

Dirlewanger et al. (1999) midieron las concentraciones de leptina en tres situaciones distintas después de: 1) estar 3 días sin realizar ejercicio y seguir una dieta isocalórica, 2) pedalear 60 min diarios (2 sesiones x 30 min c.u.) al 60% del VO₂máx con el mismo consumo de calorías y 3) realizar el mismo el ejercicio con la suficiente ingesta calórica para compensar el gasto energético por el ejercicio. No hubo cambios en las concentraciones de leptina en ninguno de los supuestos. Los autores concluyeron afirmando que la leptina plasmática no se altera en respuesta al ejercicio o por pequeñas variaciones del balance energético en cortos períodos de tiempo.

Se estudiaron los efectos de un programa de entrenamiento de 9 semanas en las concentraciones de leptina de mujeres obesas de mediana

edad (**Kraemer et al, 1999**). El entrenamiento consistió en 3-4 días de ejercicio con 20-30 minutos de caminata aeróbica 2 días x sem y tapiz rodante o bicicleta estática el resto de los días. No se produjeron cambios en las concentraciones de leptina, independientemente de la mejora del VO₂máx observada tras la realización del programa. **Halle et al. (1999)** estudiaron hombres obesos DMNID e informaron que, tras realizar 1 mes de ejercicio en bicicleta junto a dieta hipocalórica, experimentaron una pérdida de peso y disminución de los niveles de leptina. Las concentraciones más bajas se acompañaron también de bajada de COL y TGs, independientemente de la mejora en el control glucémico. Los autores sugirieron que la relación entre leptina e insulina podría ser secundaria al aumento de la concentración sérica de TGs y AGL.

Houmard et al. (2000) estudiaron los efectos del entrenamiento aeróbico a corto plazo (7 días), a razón de 1 h de entrenamiento diaria realizada al 75% VO₂máx, en las concentraciones de leptina y en la sensibilidad a la insulina, en hombres jóvenes y mayores sanos. Se confirmó una mejora de la sensibilidad a la insulina con el entrenamiento. En otro estudio de 6 semanas de duración, con 50 sujetos DMNID sedentarios, el ejercicio de baja intensidad (carrera o bicicleta) junto con dieta, disminuyó las concentraciones de leptina independientemente de las variaciones de la composición corporal o de los niveles de insulina o cortisol (**Ishii et al, 2001**). El grupo que solo siguió dieta sin ejercicio no mostró reducciones en las concentraciones de leptina.

En un estudio con corredoras adolescentes, se midieron las concentraciones leptina en reposo y tras la práctica de ejercicio a máxima intensidad a lo largo de una temporada de entrenamiento en pista corta (**Kraemer et al, 2001**). Los niveles de leptina en reposo no se alteraron durante las 7 semanas, así como tampoco las respuestas agudas de la leptina al ejercicio. El entrenamiento a corto plazo no ha demostrado ningún efecto en las concentraciones de leptina, a menos que se acompañe de pérdida de grasa.

2.2.2. Entrenamiento a Largo Plazo (> 12 Semanas)

Kohrt et al. (1996) estudiaron varias mujeres post-menopáusicas bajo tratamiento, o no, con TRHE. Inicialmente 2 meses con ejercicios de flexibilidad, y a continuación 9 meses a base de caminatas, carreras y subida de escaleras. Independientemente de estar bajo TRHE, no se produjeron efectos independientes del ejercicio sobre los niveles de leptina que no se atribuyeran a la pérdida de grasa. En otro estudio sin relación con el ejercicio, teniendo en cuenta la composición corporal, se informó que el tratamiento con estrógenos, ya fuera en forma de ACO en mujeres jóvenes o como TRHE en mujeres post-menopáusicas, no afectaba a las concentraciones plasmáticas de leptina (**Castracane et al, 1998**).

Peruse et al (1997), estudiaron varios hombres y mujeres, de composición corporal normal, que siguieron un programa de entrenamiento progresivo en bicicleta a razón de 3 días/semana durante 20 semanas. A los

participantes se les aplicó un test de ejercicio suave, antes y después del programa, en el que pedalearon de 10 a 12 minutos a baja intensidad (50 W) hasta el agotamiento. Tras ajustar por la pérdida de grasa, los niveles de leptina no se modificaron con el entrenamiento así como tampoco las respuestas de leptina al ejercicio agudo. **Hickey et al. (1997)** informaron de una reducción significativa de los niveles de leptina en ayunas en mujeres jóvenes (de 29 años de edad media), pero no en varones jóvenes (de 27 años de edad media), tras el seguimiento de un programa de ejercicio aeróbico de 12 semanas duración a razón 30–45 min/ día, 4 días x semana. Las reducciones de leptina en las mujeres se produjeron en ausencia de cambios significativos en la masa grasa, confirmándose que los niveles circulantes de leptina se afectan más por el entrenamiento en la mujer que en el hombre.

En un estudio con hombres obesos de mediana edad que entrenaron durante 4 meses a una intensidad de baja a moderada a razón de 3-4 días/semana, a la que vez que mantuvieron una dieta muy baja en calorías (**Pasman et al, 1998**), se produjo una reducción de las concentraciones de leptina independiente de los cambios en el porcentaje de grasa corporal o en la concentración de insulina. En otro estudio con niños y niñas obesos se confirmó, tras corregir para la pérdida de grasa, que las concentraciones de leptina se reducen tras 4 meses de entrenamiento con ejercicios en máquinas y juegos. Los niveles de leptina aumentaron posteriormente, tras un período de 4 meses sin entrenar (**Gutin et al, 1999**). Los autores especularon que la reducción de las concentraciones de leptina fueron causadas por los cambios

en el balance energético. **Okazaki et al. (1999)** examinaron los efectos del ejercicio aeróbico moderado (50% VO₂máx) y el seguimiento de una dieta personalizada durante 12 semanas, en las concentraciones de leptina y en las pérdidas de grasa en mujeres sedentarias obesas y no obesas de mediana edad. La relación entre las concentraciones de leptina, la pérdida de grasa y el índice de masa corporal (IMC) se redujeron después del programa. Los autores sugirieron que las concentraciones de leptina se redujeron por la reducción de peso y por otros factores desconocidos.

Thong et al. (2000) examinaron los efectos independientes de ejercicio sobre la pérdida de peso en varones sedentarios con obesidad troncular. Los sujetos se entrenaron, durante 12 semanas caminando, a trote ligero o corriendo. Las variaciones de la leptina correlacionaron con los cambios en el porcentaje de grasa corporal total y subcutánea. Los autores informaron que, independiente de su efecto sobre el balance de energía, el ejercicio tuvo poco efecto sobre la secreción de leptina. **Reseland et al (2001)** estudiaron una cohorte de varones con síndrome metabólico divididos en 4 grupos de tratamiento : 1) solo dieta, 2) combinación de dieta y ejercicio, 3) solo ejercicio y 4) controles. El ejercicio consistió en 60 min de caminar rápido, trote y entrenamiento de musculación en circuito 3 veces/semana durante 1 año. Los autores encontraron que tanto la dieta como el ejercicio se asociaron con reducción de las concentraciones de leptina independientemente de los cambios observados en la grasa corporal. Se especuló que la mejora en la

sensibilidad a la insulina podía haber influido en las concentraciones de leptina.

Noland et al. (2001) midieron las concentraciones de leptina, en nadadores jóvenes de ambos sexos, a lo largo de una temporada deportiva. El porcentaje de grasa corporal en los hombres no cambió, pero si en las mujeres que tuvieron mayores volúmenes de entrenamiento. A pesar de la pérdida de grasa observada en las mujeres, no hubo cambios en los niveles de leptina en ninguno de los grupos. Los autores especularon que la ausencia de cambios en la leptina, aún a pesar de las pérdidas de grasa, podían deberse al aumento de cortisol producido en respuesta al entrenamiento intenso.

Los protocolos de entrenamiento que producen disminución de la masa grasa también disminuyen las concentraciones de leptina. La mayoría de los estudios han informado de disminuciones de leptina tras considerar las pérdidas de grasa asociadas. Hay resultados dispares en relación con los efectos del entrenamiento a largo plazo (> 12 semanas) sobre los niveles de leptina. Existen estudios que no encuentran efecto alguno sobre las concentraciones de leptina, independientemente del relacionado con la pérdida de grasa, y otros estudios que encuentran reducciones en las concentraciones de leptina tras corregir sus valores con las pérdidas de grasa. Las reducciones de leptina inducidas por el entrenamiento se atribuyen a alteraciones en el equilibrio energético y a la modificación de factores glucoreguladores, lo que se traduce en mejoras de la sensibilidad a la insulina

y el metabolismo lipídico. A pesar de los numerosos estudios y los diferentes protocolos empleados, los mecanismos responsables de la regulación de la leptina no se han esclarecido por completo. La TRHE no parece afectar a las adaptaciones de leptina en respuesta al entrenamiento. Por el contrario, los pacientes con DMNID sí muestran una reducción de la leptina con el entrenamiento a largo plazo y son más sensibles a las adaptaciones de la leptina inducidas por el entrenamiento.

2.2.3. Ejercicio de Musculación

Ryan et al. (2000) estudiaron el efecto de 16 semanas de entrenamiento de musculación, en mujeres obesas post-menopáusicas, sobre los niveles plasmáticos de leptina y la sensibilidad a la insulina, independientemente de la pérdida de peso experimentada. En ambos grupos, el entrenamiento aumentó la masa libre de grasa (MLG) y la tasa metabólica en reposo (TMR). Las concentraciones de leptina se redujeron un 36% en el grupo que perdió peso. Las variaciones en los niveles de leptina no se relacionaron con los descansos ni con los niveles plasmáticos de catecolaminas y los autores especularon que la pérdida de peso podía estar relacionada con el aumento de la sensibilidad a la insulina.

Kanaley et al. (2001) demostraron una reducción en los niveles de leptina plasmática en DMNID a las 24 horas después de haber practicado ejercicios de musculación del tren superior e inferior. En los sujetos sanos, por el contrario, no se observó el mismo descenso. Los autores argumentaron

que, en diabéticos, la reducción de la disponibilidad de glucosa por el adipocito, podía justificar la diferente respuesta observada. Por otro lado, tampoco encontraron ningún efecto sobre los niveles de leptina con el entrenamiento crónico.

Nindl et al. (2002) midieron las concentraciones de leptina tras un programa de 50 sesiones de musculación que incluyeron ejercicios de sentadilla, press de banca y press de piernas, entre otros. Los niveles de leptina fueron más bajos, comparado con controles, a las 9, 12 y 13 horas post-ejercicio. El gasto energético medio estimado fué de 856 kcal. Estos resultados, junto a los de otras investigaciones (**Olive et al, 2001; Essig et al, 2000**) indican que el ejercicio que supone un gasto energético de 800 kcal aproximadamente, retrasa la reducción de la leptina. Los autores destacaron la importancia de efectuar la medición de las concentraciones de leptina bastante tiempo después de finalizar del ejercicio.

Las mujeres deportistas tienen niveles más bajos de leptina que las mujeres sedentarias, generalmente en relación con el menor porcentaje de grasa corporal de las primeras. Independientemente de los efectos del entrenamiento y del balance energético, también se ha informado de cambios en los niveles plasmáticos de leptina sin variación de los porcentajes de grasa (**Weimann et al, 1999; Zietz et al, 2009; Simsch et al, 2002; Jurimae et al, 2011**). En la actualidad, se sabe que el aumento de las cargas de

entrenamiento debe acompañarse de déficit energético para que los niveles de leptina se afecten negativamente.

En un estudio con remeras, **Desgorces et al. (2009)** no encontraron cambios en los niveles de leptina en ayunas, en el porcentaje de grasa corporal ni en la cantidad de masa grasa tras 8 meses de entrenamiento. A pesar del aumento de entrenamiento a lo largo de los 8 meses (en condiciones de menor disponibilidad de energía), mantuvieron composiciones corporales similares. Se confirmó la correlación positiva entre los niveles de leptina y la disponibilidad de energía 24 h después de una sesión de entrenamiento controlado (90 min de remoergómetro al 70–75% VO₂máx). Tras 24 hs de recuperación, los niveles de leptina fueron más bajos cuando disminuyó la disponibilidad de energía. Esta correlación entre los niveles de leptina y la disponibilidad energética se mantuvo en las deportistas testadas durante los 8 meses que duró el estudio. Otros trabajos sugieren que los niveles de leptina solo descienden tras el ejercicio prolongado (≥ 60 min) o en respuesta a ejercicios que supongan un gasto energético ≥ 800 kcal (**Bouassida et al, 2010**).

De Souza et al. (2004) determinaron la concentración plasmática de leptina en ayunas, en sedentarias y deportistas que ovulaban así como en mujeres con defectos de la fase lútea/anovulación y deportistas amenorreicas (27,7 \pm 1,2 años de edad). Los niveles de leptina fueron significativamente mayores en mujeres sedentarias que ovulaban comparadas con las deportistas, sin diferencias significativas en los porcentajes de grasa o el IMC

entre grupos. No obstante, no se calculó la disponibilidad de energía e incluso las deportistas que ovulaban pudieren haber tenido una disminución suficiente de la disponibilidad energética como para afectar negativamente los niveles de leptina (aunque no lo suficientemente bajo como para interrumpir la ovulación). **Corr et al. (2011)** midieron los niveles de leptina en corredoras amenorreicas y eumenorreicas de edades entre 18-30 años. El porcentaje de grasa corporal y los niveles de leptina fueron significativamente más bajos en corredoras amenorreicas comparadas con eumenorreicas, pero los rangos de leptina fueron similares en ambos grupos. Así pues, para diferenciar el status menstrual en mujeres deportistas, es más útil el análisis longitudinal de los niveles de LEP que las determinaciones basales puntuales (agudas).

En un estudio con mujeres jóvenes sedentarias eumenorreicas, **Hilton & Loucks (2000)** informaron que la baja disponibilidad de energía (10kcal/kg de MLG/día) suprimía la secreción de LEP de 24 hs así como la amplitud de sus picos de secreción y que el estrés del ejercicio, no parecía afectar los niveles de LEP. Este efecto fué mucho más exagerado en mujeres sedentarias comparadas con deportistas. Las 1000 kCal/día, aportadas en forma de HC, no se utilizaron debidamente como consecuencia de la alteración del metabolismo muscular que produjo menor oxidación de HC y más oxidación de grasas durante el ejercicio, en respuesta a la baja disponibilidad de energía. No obstante, la disponibilidad de HC fué un 57% mayor en mujeres cuya restricción energética se produjo por ejercicio vs mujeres cuya déficit se

produjo por restricción alimentaria. La poca incidencia de la baja disponibilidad energética sobre el ritmo diurno de LEP en deportistas, fué consecuencia de la mayor oferta de glucosa al tejido adiposo. Los autores concluyeron su estudio afirmando que los cambios en los niveles de LEP de 24 hs dependían de la disponibilidad de energía en forma de HC y no de la ingesta indiscriminada de alimento. Asimismo, afirmaron que el ejercicio no suprimía el ritmo diurno de LEP si no se acompañaba de déficit energético. **Ackerman et al, (2012)** estudiaron el patrón de secreción nocturno de LEP en sedentarias y deportistas (amenorreicas y eumenorreicas) de 14–21 años de edad, encontrando una disminución significativa en la amplitud de los pulsos, la cantidad de LEP secretada por pulso, la secreción pulsátil total y el AUC, en deportistas amenorreicas comparadas con los otros grupos. Asimismo, la disminución del AUC de LEP se relacionó estrechamente con la disminución del AUC de LH, en consonancia con el conocido efecto positivo de LEP sobre la pulsatilidad de LH.

3. PRL y Ejercicio

3.1. Mecanismos Implicados en la Respuesta de PRL

La PRL aumenta de forma aguda en respuesta al ejercicio (**Noel et al, 1972; Henry et al, 1992; Brisson et al, 1981; Exton et al, 2001**) y este aumento se atribuye a la acción de varios factores liberadores (PRFs), al igual que sucede con el aumento de PRL en respuesta al estrés. Durante y después del ejercicio aumenta la síntesis y metabolismo de la dopamina (DA) (**Meeusen &**

Meierler, 1985), apuntando esto hacia el papel de los PRFs en la liberación aguda de PRL inducida por el ejercicio (**Reichlin, 1998; Mallmann et al, 2001**). Durante el ejercicio, los impulsos estimuladores de los PRFs contrarrestan el efecto inhibidor de la DA. El péptido AVP es uno de los responsables de la hiperprolactinemia observada durante el ejercicio. Asimismo, las variaciones de PRL también se atribuyen a cambios en la osmolalidad, volemia, lactatemia y temperatura. Respecto a los neurotransmisores, las vías dopaminérgicas centrales inhiben la PRL, mientras que las vías serotoninérgicas centrales la estimulan (**Ben-Jonathan & Hirasko, 2001; Reichlin, 1998**). Durante el ejercicio la PRL es secretada bajo el estímulo de serotonina (5-HT) ya que varios PRFs se liberan bajo el estímulo de este neurotransmisor (**Reichlin, 1998; Clemens et al, 1978; Tuomisto & Manisto, 1985; Van de Kar et al, 1996; Balsa et al, 1998**). Las neuronas serotoninérgicas originadas en el núcleo dorsal del rafe se proyectan hacia algunos núcleos hipotalámicos induciendo la liberación de PRL por la adenohipófisis tras activar receptores serotoninérgicos centrales subtipo 5-HT_{1A} y/o 5-HT_{2A/2C} (**Van de Kar et al, 1996**). El núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) desempeña un papel fundamental en la secreción de PRL mediada por 5-HT, pues tras su lesión selectiva experimental, no se produce respuesta de PRL al estímulo con agonistas 5-HT o fármacos liberadores de 5-HT (**Van de Kar et al, 1996**). También es posible que 5-HT produzca La secreción de PRL también puede estimularse por efecto de la oxitocina, un potente PRF producido también en las neuronas del NPV (**Freeman et al,**

2000). El papel fisiológico de la 5-HT en la secreción de PRL se ha empleado como prueba hormonal de actividad 5-HT en respuesta al ejercicio (**Strüder & Weicker, 2001**).

3.2. Respuestas de PRL al Ejercicio Agudo

Hale (1983) encontró de aumentos de PRL en respuesta al ejercicio hasta un 327% con respecto a los niveles basales. **Buvat (1990)** informó de aumentos de PRL con el ejercicio agudo de 2 a 6 veces los niveles basales. Por otro lado, **Meirlier et al (1985)**, no observó aumentos de PRL si la intensidad del esfuerzo no superaba el UAN. **Brisson et al (1980)** informaron del aumento de PRL en un grupo de mujeres activas, con o sin experiencia deportiva previa, tras pedalear en cicloergómetro, durante 30 minutos, a una intensidad del 75% del VO₂máx. Al cabo de 15 minutos de ejercicio la PRL aumentó más de un 40% y a los 30 minutos el aumento fué del 100%. Durante la fase de recuperación la PRL regresó rápidamente a niveles basales. Las mujeres sin experiencia deportiva previa, mostraron una tendencia al descenso de las cifras de PRL, en respuesta al ejercicio, en relación a las mujeres con historial deportivo. **Shangold et al (1981)** informaron de aumentos de PRL, en corredoras aficionadas, que variaban entre el 19% y el 398% después de 30 minutos de carrera. **Boyden et al (1982)** descubrieron que, si bien la PRL basal disminuía significativamente a medida que las mujeres eumenorreicas aumentaban la distancia recorrida en los entrenamientos de 48 a 80 kms, la capacidad de respuesta de PRL al estímulo de TRH aumentaba significativamente. **Cumming & Belcastro (1982)**

observaron que la PRL aumentaba y llegaba a su punto más elevado en mujeres cíclicas (entrenadas y no entrenadas) después del ejercicio, pero no en corredoras amenorreicas. **Loucks & Hovarth (1984)** confirmaron prácticamente lo mismo, al informar de grandes aumentos de PRL (790%) en corredoras eumenorreicas, pero no en amenorreicas, tras una carrera al 80% del VO₂máx. **Bullen et al (1984)** hallaron aumentos de PRL en mujeres solo tras 4 semanas de entrenamiento de resistencia. En las pruebas iniciales, antes de que las mujeres adquiriesen experiencia, los valores de PRL observados fueron similares a los de **Brisson et al (1980)**. Las deportistas del estudio de Bullen experimentaron irregularidades menstruales pero no llegaron a tener amenorrea. **Keizer et al (1987)** informaron de aumentos lineales de PRL a medida que aumentaba la intensidad de ejercicio, en corredoras de maratón eumenorreicas – independientemente de la fase menstrual – pero no en mujeres desentrenadas. Al parecer, las mujeres debían tener experiencia deportiva previa y haber menstruado previamente, antes de poder observar esta respuesta tan cuestionada. **Yahiro et al (1987)** informaron de la ausencia de diferencias en la respuesta de PRL al estímulo de TRH en corredoras eumenorreicas y amenorreicas, concluyendo que, aunque el aumento de PRL fuera consecuencia del entrenamiento, este no representaba la causa última de la amenorrea de esfuerzo.

El ejercicio físico intenso representa un importante estímulo para la secreción de PRL (**De Merleir et al, 1985; Odink et al, 1986**), no observándose aumentos tras la práctica de ejercicio de corta duración a intensidades entre

el 50-65% del VO₂max (**Lüger et al, 1992; Strüder et al, 1998**). En hombres, se confirma el aumento de PRL a los 30 min de realizar un ejercicio a intensidad >70% del VO₂max y en mujeres, se confirma este mismo aumento a los 15 minutos de realizarlo al 80% VO₂max, demostrándose amplias diferencias inter-individuales, con variaciones del 50% al 1250% con respecto a los niveles basales, en función del estado de forma física previo (**Keizer et al, 1987**). Tras 2 carreras consecutivas de 400 m, con 2 min de descanso entre ellas, aumentan los niveles de PRL de 9.38 a 36.10 ng/dL (**Rojas, 2001**). En atletas, también aumenta la PRL, de 12.75 a 31.45 ng/dL, tras 7,5 min de pedaleo en atletas hasta llegar al agotamiento (**Rojas et al, 2006**). El aumento observado se mantuvo, aproximadamente, hasta los 60 min post-ejercicio. **Daly et al. (2005)** estudiaron el efecto de una carrera en tapiz rodante, a velocidad próxima al 100% del VO₂max, en la concentración plasmática de PRL en 22 hombres. La PRL aumento de forma aguda al llegar al punto de fatiga voluntaria, confirmándose elevaciones de PRL del 475% con respecto a los valores de reposo. Este incremento se mantuvo hasta los 60 minutos tras finalizar el ejercicio, con un pico máximo a los 30 minutos post-esfuerzo.

Strüder et al (1997) confirmaron como la concentración plasmática de PRL aumentaba si el ejercicio se prolongaba, al menos, 60 min a una intensidad del 75% del VO₂max y concentraciones de lactato aproximadas de 2 nmol/L. **Tanaka et al. (1986)** también demostraron un aumento plasmático significativo de PRL (de 3 a 4 veces) tras una carrera de maratón. En otro estudio, en el cual se aumentaron artificialmente la glucemia e insulinemia

durante el ejercicio, se sospechó que la disponibilidad de glucosa podría tener un papel en el aumento de PRL en respuesta al ejercicio (**Galbo, 1983**). En un protocolo de estudio similar, no se observó variación de las cifras de PRL en respuesta a la glucosa (**Strüder et al, 1997**). Algunos estudios sobre hiperprolactinemia inducida por el ejercicio de larga duración, hacen referencia a cambios en los moduladores periféricos de la actividad serotoninérgica (**Strüder et al, 1997; Blomstrand et al, 1988**). El aumento de triptófano libre con respecto al total de aminoácidos de cadena ramificada (BCCA's) favorece el paso del primero a través de la barrera hematoencefálica al competir ambos por el mismo transportador, lo que aumenta la síntesis de serotonina (5-HT) cerebral que a su vez estimula la liberación de PRL (**Newsholme et al, 1987; Fischer et al, 1991**). Durante el ejercicio de larga duración aumenta el catabolismo de BCCA's con el consiguiente aumento de triptófano libre capaz de atravesar la BHE y servir como sustrato para la síntesis de 5-HT. Otros estudios no han encontrado relación entre los cambios de la PRL y la modulación de la actividad serotoninérgica durante el ejercicio (**Pitsiladis et al, 2002; Davis et al, 1992**), probablemente debido a las diferentes manipulaciones nutricionales y las diferentes propuestas de ejercicio usadas en las investigaciones.

3.3. Adaptaciones de PRL al Ejercicio Crónico

Durante algún tiempo se sospechó que la hiperprolactinemia representaba una causa de amenorrea de esfuerzo. La madre lactante es el

ejemplo clásico de mujer amenorreica, aunque también se han encontrado niveles séricos altos de PRL en mujeres no lactantes, con amenorrea secundaria u oligomenorrea (**Pepperell et al, 1977**). **Wakat & Sweeney (1979)** informaron que corredoras de cross, tanto eumenorreicas como oligomenorreicas (51% del total) exhibieron niveles de PRL y GH más altos de lo normal. Por el contrario, **Boyden et al (1982, 1983)** encontraron niveles de PRL disminuidos en corredoras entrenadas. **Ding et al (1988)** hallaron niveles de PRL más bajos en deportistas amenorreicas comparadas con nodeportistas y **Baker et al (1981)** hallaron niveles más bajos de PRL en corredoras amenorreicas comparado con eumenorreicas. **Bullen et al (1984)** no observaron cambios en el nivel basal de PRL tras 8 semanas de entrenamiento moderado de resistencia y **Loucks & Hovarth (1984)**, **Glass et al (1987)** y **Yahiro et al (1987)** no encontraron diferencias en los niveles de PRL entre corredoras eumenorreicas y amenorreicas. **Brisson et al (1980)** sugirieron que los elevados niveles de PRL encontrados en chicas entrenadas, justificaban el retraso en el inicio de la menarquia observado en algunas deportistas jóvenes. Sin embargo, **Bonen et al (1981)** no apoyaron esta idea al encontrar que nadadoras jóvenes, con ciclos menstruales anovulatorios, tenían niveles de PRL más bajos que los controles.

Smallridge et al. (1985) informaron del incremento de PRL plasmática en relación con el aumento de la TRH observado en corredores de jogging y maratonianos entrenados, comparado con sedentarios control. Estos resultados sugieren que la secreción de PRL es sensible al nivel de

entrenamiento. En contraste con estos resultados, los estudios de **Strüder et al. (1998)** mostraron que el aumento agudo de PRL en respuesta a 30 minutos de ciclismo a intensidad moderada, no difiere en sujetos mayores entrenados en resistencia y sedentarios. Ni la concentración plasmática basal de PRL, ni su respuesta a estímulo de la TRH difirieron entre ambos grupos, sugiriendo que los mecanismos reguladores de PRL no se alteran con el entrenamiento de resistencia. Por otro lado, **Jakeman et al. (1994)** utilizaron la PRL como marcador de función serotoninérgica tras la administración aguda de una dosis de un agonista 5-HT, encontrando un pico bajo de PRL, así como una baja liberación total, en atletas de resistencia comparados con sujetos no entrenados. Esta respuesta fue el reflejo de la regulación a la baja sufrida por los receptores centrales de 5-HT.

El entrenamiento intensivo crónico influye en los niveles basales de PRL (**Hackney et al, 1989; Weicker & Strüder, 2001; Gómez-Merino et al, 2003**), lo cual es interesante, pues la excesiva producción de ácido láctico constituye un importante mecanismo implicado en el sobreentrenamiento. En atletas de resistencia jóvenes, el aumento excesivo del volumen de entrenamiento durante 4 semanas, causó una elevación de los niveles basales de PRL, frente al entrenamiento moderado en atletas recreacionales durante 3 semanas que, por el contrario, disminuyó los niveles de PRL (**Strüder et al, 2001**). Asimismo, **Lehmann et al. (1992)** informaron que el SSE en respuesta al aumento del volumen de entrenamiento no alteraba las cifras basales de PRL; no obstante, el aumento de PRL inducido por el ejercicio disminuyó

ligeramente tras finalizar el programa de entrenamiento. Varios factores metodológicos y ambientales afectan la respuesta del PRL al ejercicio, dificultado el empleo de esta hormona como marcador de sobreentrenamiento. **Hollmann et al. (2003)** propusieron la existencia de alteraciones de la plasticidad neuronal como consecuencia de la exposición repetida a las hormonas de estrés que aumentan durante el ejercicio intenso prolongado.

En varios estudios que han investigado los efectos del entrenamiento de fuerza, tanto agudo (**Bosco et al, 2000**) como crónico (**Häkkinen et al, 1985**), sobre los niveles plasmáticos de PRL, no han podido demostrarse cambios en los niveles basales de esta hormona. En el estudio de **Hickson et al. (1994)** tampoco se observaron cambios en los niveles plasmáticos de PRL, en hombres y mujeres, tras 9 semanas de entrenamiento de fuerza pesado, a pesar de efectuar determinaciones repetidas de PRL inmediatamente después de cada serie de ejercicio.

3.4. Determinantes de la Respuesta de PRL al Ejercicio

3.4.1. Ritmos Circadianos

La PRL muestra un ritmo circadiano con un pico máximo a primeras horas de la mañana. Los niveles de PRL más bajos se producen a mediodía. La PRL aumenta rápidamente tras el comienzo del sueño, produciéndose el pico máximo entre la media noche y el final de la misma. Para las determinaciones de PRL hay que tener en cuenta que los niveles plasmáticos

medidos dependen del horario de la toma de muestras (**Nokin et al, 1972**). Los sujetos participantes en estudios deben ser testados a la misma hora del día para conseguir una mayor precisión y reproducibilidad de resultados. Los estímulos ambientales, el medio interno y el estado reproductor modifican el patrón circadiano de PRL (**Freeman et al, 2000**) y por lo tanto su respuesta inducida por el ejercicio.

3.4.2. Género

Los niveles basales de PRL y las respuestas de PRL a los estímulos liberadores son mayores en las mujeres que los hombres. Los niveles de PRL se mantienen básicamente sin cambios durante el ciclo menstrual, con un ligero aumento durante la fase lútea del ciclo (**Fujimoto et al, 1990**). Sin embargo, las respuestas de PRL a ejercicio son mayores a mitad de la fase lútea que en la fase folicular temprana del ciclo menstrual. Numerosas evidencias sugieren que la concentración de PRL basal y su liberación durante el ejercicio, disminuyen en las corredoras con amenorrea tras un ejercicio practicado a intensidad máxima y submáxima aún a pesar de los niveles de lactato elevados (**Loucks & Horvath, 1984; De Souza et al, 1991**). Recientemente se ha informado de respuestas de PRL durante el embarazo similares a las producidas en respuesta al ejercicio. **Rojas et al. (2011)** informaron que, en comparación con mujeres no embarazadas, el ejercicio durante la gestación tardía no induce aumentos de PRL (10 min al 90% de su FC_{máx} individual). A pesar de que la capacidad de realizar ejercicio vigoroso durante el embarazo no se reduce, las concentraciones de lactato maternas

indican que las mujeres embarazadas son capaces de mantener una concentración plasmática baja de hidrogeniones durante el ejercicio. Los aumentos de PRL en respuesta al ejercicio de corta duración se deben al aumento de la acidosis.

3.4.3. Factores Ambientales

Determinados estímulos ambientales como la luz, olores, sonidos, estrés térmico o la disponibilidad de oxígeno, afectan a los mecanismos hipotalámicos reguladores de PRFs-PIFs que afectan la secreción de PRL (**Freeman et al, 2000, Strüeder et al, 1996**).

La realización de un test incremental, en hombres expuestos a hipoxia previa, inhibe el aumento de PRL inducido por el ejercicio (**Boissou et al, 1987**), frente al aumento observado en condiciones de oxigenación (**Strüeder et al, 1996**). Existe una relación entre las cifras de PRL y la pO₂ en reposo, observándose aumentos de PRL en relación con el aumento de la pO_{2a}. La disponibilidad de oxígeno durante el ejercicio influye en el balance de PRFs-PIFs hipotálamo-hipofisarios así como en las variaciones de la secreción de PRL como consecuencia de los cambios agudos del metabolismo cerebral.

Ante un mismo tipo de ejercicio, la respuesta de la PRL es significativamente mayor cuando este se realiza bajo condiciones de estrés térmico por calor comparado con su ejecución en un ambiente frío (**Pitsiladis et al, 2002**). La PRL aumenta por efecto directo del aumento de temperatura corporal, no observándose este aumento cuando se nada en agua, a

temperatura de 29°C, frente al incremento observado cuando el mismo ejercicio se realiza en agua a 36°C (**Vigas et al, 2000**). **Brisson et al. (Brisson et al, 1991)** demostraron que la hiperprolactinemia inducida por el estrés térmico durante el ejercicio no se relacionaba con el aumento de TRH o VIP, sino con el aumento de impulsos serotoninérgicos estimuladores, dado el papel que desempeña este neurotransmisor en la termorregulación (**Strachan et al, 2005**).

El acúmulo de hidrogeniones (H^+), producido por la disociación del lactato, es un factor clave de la hiperprolactinemia observada durante el ejercicio practicado hasta el agotamiento (**De Merleir et al, 1985**). Este mecanismo está mediado por 5-HT como principal neurotransmisor implicado en la quimio-sensibilidad a nivel central (**Rojas et al, 2006**). Existen evidencias a favor de la sensibilidad al CO_2 de las neuronas serotoninérgicas centrales, que actúan como sensores encargados de mantener la homeostasis del pH (**Richerson, 2004**). La respuesta primaria serotoninérgica a la acidosis hipercápnica se basa en la activación respiratoria orientada a restaurar el pH normal. La activación quimiosensible del sistema 5-HT perturba el equilibrio PRL – PIFs – PRFs hipotalámico-hipofisario que causa la secreción aguda de PRL (**Rojas et al, 2003**). En humanos, el tamponamiento de la acidosis metabólica durante el ejercicio intenso practicado hasta el agotamiento, se traduce en disminución del descenso de pH así como también en atenuación del aumento de PRL observado en humanos (**Rojas et al, 2006**).

Las alteraciones en la regulación hidroelectrolítica alteran la secreción hipofisaria de PRL (**Robertson et al, 1986; Dohanics et al, 1994**). No obstante, otros PRFs, como el péptido ADH, no se descartan como PRFs durante el ejercicio pues ADH es un regulador fisiológico de la secreción de PRL (**Freeman et al, 2000; Kjaer, 1993**). ADH aumenta proporcionalmente en relación con los cambios de la osmolaridad plasmática y las reducciones de la volemia durante el ejercicio (**Wade, 1984; Montain et al, 1997**). Asimismo, ADH desempeña un papel en la hiperprolactinemia inducida por el ejercicio. En el estudio de **Boisvert et al (1993)** se informó del moderado papel compensador del aumento de PRL, en el equilibrio hidroelectrolítico del organismo durante la práctica de un ejercicio de larga duración.

4. Eje GH/IGF-1 y Ejercicio

4.1. Determinantes de la Respuesta de GH/IGF-1 al Ejercicio

La ingesta de glucosa (**Bonen et al., 1977**) o una dieta rica en HC (**Galbo et al., 1979a**) suprimen la respuesta de GH. El agotamiento previo de las reservas de glucógeno del organismo eleva la respuesta de GH en respuesta al ejercicio de resistencia (**Bonen et al., 1981**). Una dieta baja en HC (**Galbo et al., 1979a**) o el ayuno (**Galbo et al., 1981a**) potencian la respuesta. La respuesta de GH al ejercicio disminuye a los 45 min de ingerir una comida rica en grasas **Cappon et al. (1993)** que produce el aumento de SS, la cual a

su vez, inhibe la respuesta de GH inducida por el ejercicio (**Penman et al, 1981**).

La hiperinsulinemia, asociada con exceso de grasa corporal y disminución del nivel de actividad física, atenúa la liberación de GH (**Yamashita & Melmed, 1986**) y puesto que los hombres, en general, tienen más grasa central (abdominal) que las mujeres (**Bouchard & Despres, 1989**) esto influye claramente en la secreción de GH. **Weltman et al. (1994)** llegaron a la conclusión de la existencia de dimorfismo sexual en lo que respecta a la influencia de la condición física en el control neuroendocrino del eje somatotrófico. En mujeres, los niveles elevados de E2 estimulan la liberación de GH (**Ho et al, 1987**), que se opone a los efectos de la insulina y justifica las diferencias de género en cuanto a los niveles de forma física y GH. La toma de ACO estro-progestativos produce disminución de los niveles de IGF-1, por el efecto negativo de los estrógenos sobre la síntesis hepática de IGF-1 (**Balogh, 2000**). La obesidad y el SOP (**Wilkins & Parkin, 1974**) se caracterizan por una respuesta atenuada de GH al ejercicio.

Las elevadas temperaturas aumentan los niveles circulantes de GH en respuesta al ejercicio, comparado con el descenso observado cuando se realiza a bajas temperaturas (**Okada et al, 1972; Buckler, 1973; Few y Worsley, 1975; Frewin et al, 1976; Galbo et al., 1979b**).

La realización de un ejercicio en condiciones de hipoxia produce un gran aumento de los niveles plasmáticos de GH (**Sutton, 1977; Raynaud et al,**

1981). Por el contrario, **Vasankari et al, (1993)** hallaron niveles más bajos de GH en las carreras de esquí a media altitud que en las realizadas a nivel del mar.

El aumento de los niveles plasmáticos de GH tras el ejercicio afecta a los procesos lipolíticos de forma diferida 2 – 3 h después de haber finalizado el mismo (**Fain et al, 1965**). Para que se produzca el efecto lipolítico de GH se necesita un período de latencia de, al menos 1 – 2 h. Los sujetos con bajo nivel de forma física presentan mayor respuesta de GH al ejercicio (**Buckler et al, 1972**). La forma física se asocia con aumento de β -endorfinas y de la sensibilidad a las mismas. Estas β -endorfinas, a su vez, inhiben a SS lo que da lugar a la “liberación del freno” hipofisario de la secreción de GH con el consiguiente aumento de sus niveles (**Borer et al, 1986**). La GH circulante inhibe su propia secreción hipofisaria, por tanto, durante los estados de insensibilidad a GH, se necesitan niveles más altos de esta hormona para limitar su propia secreción hipofisaria una vez iniciada (**Pontiroli et al, 1991**).

4.2. Respuestas de GH/IGF-1 al Ejercicio Agudo

4.2.1. Respuestas de GH

Roth et al (1963) fueron los primeros en demostrar el aumento de los niveles circulantes de GH en respuesta al ejercicio; si bien, la respuesta observada depende de múltiples factores entre los que se encuentran: 1) la duración e intensidad de la sesión, 2) el nivel de forma física previo, 3) el

momento de la toma de muestras para el análisis y 4) la refractariedad de la secreción de GH al estímulo del ejercicio.

Las respuestas hormonales y metabólicas al ejercicio no siguen una relación lineal (**Cooper et al, 1989; Coggan et al, 1992**). Los niveles plasmáticos de GH aumentan a intensidades de esfuerzo por encima del UAN pero no por debajo del mismo (**Felsing et al, 1992**). A intensidades de ejercicio al 75–90% de la PAM se produce un mayor aumento de GH que a intensidades medias de trabajo (**Buckler et al, 1972; Sutton & Lazarus, 1976; Hartley et al, 1972a y 1972b**).

Chwalbinska-Moneta et al (1996) encontraron correlaciones positivas entre los umbrales de intensidad de GH y catecolaminas (A, NA). Los umbrales se situaban próximos al UAN, determinado por las cifras de lactato en sangre. A mayor intensidad de ejercicio, mayor es la respuesta de GH observada. **Schnabel et al (1982)** informaron del aumento de GH tras 50 min de ejercicio en el UAN individual. La duración del ejercicio es más importante que la intensidad del mismo, como factor determinante en la magnitud de la respuesta de GH (**Hartley et al, 1972a y 1972b; Kindermann et al, 1982; Snegovskaya & Viru, 1993a**). No obstante, ejercicios anaeróbicos intensos e intermitentes (sesiones de entrenamiento interválicas o ejercicios supramáximos repetidos) producen un intenso estímulo de GH (**Adlercreutz et al., 1976; Karagiorgos et al., 1979; Vanhelder et al., 1984a, 1987**).

Los ejercicios de fuerza y potencia de corta duración también influyen en la respuesta de GH. Inmediatamente después de 1 min de saltos continuados (prueba de Bosco), los niveles basales de GH se mantuvieron estables (**Bosco et al, 1996a**). Durante la ejecución de 3 series consecutivas de prensión manual estática (handgrip) sostenida durante 3 min, el nivel de GH no varió significativamente, pero se detectó un incremento a los 10 min de finalizar el ejercicio (**Nazar et al, 1989**). Una sesión de entrenamiento pesado de musculación, produjo un aumento de GH (**Vanhelder et al, 1984b, 1985; Jürimäe et al, 1990a; Kraemer et al, 1991b**) en relación con el trabajo total realizado (**Kraemer et al, 1990b; Häkkinen y Pakarinen, 1993; Cotshalk et al, 1997**). Cuando los ejercicios se realizaban con los brazos o con las piernas por separado, a igual VO_{2max} , la respuesta de GH fué mayor en los ejercicios realizados con los brazos (**Kozlowski et al, 1983**).

Para que se observen aumentos de GH, la duración del ejercicio debe ser de al menos 10 minutos, puesto que ejercicios de menor duración (p.ej 5 min al 50% entre UAN y VO_{2max}) no se acompañan de cambios en sus niveles (**Felsing et al, 1992**). En cualquier caso, el pico de GH inducido por el ejercicio se produce a los 25 – 30 minutos tras el comienzo de la actividad e independiente de la duración de esta (**Buckler, 1972; Felsing et al, 1992; Winter, 1974; Eliakim et al, 1999; Schwartz et al, 1996**). Así pues, cuando la sesión es corta (p.ej. 10 min) el pico se alcanza después de terminar el ejercicio, pero cuando la sesión es larga (p.ej. 45 min) el pico se alcanza durante la sesión cuando el individuo todavía esta entrenando.

Eliakim et al (1999) estudiaron la respuesta de GH al ejercicio mediante la toma repetida de muestras (cada 20 min) durante la noche. La respuesta de GH al ejercicio matinal se inhibía si tenía lugar un pulso espontáneo de GH en la hora previa al esfuerzo. **Cappon et al (1994)** demostraron la existencia de un período refractario de, al menos, 1 h de duración tras la secreción de GH inducida por el ejercicio; es decir, la respuesta de GH post-esfuerzo se encuentra inhibida. Ciertos factores ajenos al ejercicio, como el aumento de AGL o la alteración en el tono simpático/parasimpático, parecen ser los responsables (**Hicks et al, 1987**). Sin embargo, estos factores no participaron en el pulso de GH espontáneo matinal ya que los sujetos del estudio estaban durmiendo cuando este se produjo. La explicación más probable se deriva del “fenómeno autoinhibitorio” descrito por **Pontiroli et al (1991)** en virtud al cual el aumento de GH, como consecuencia de un pulso espontáneo previo, ejerce un efecto inhibitor en la respuesta hipofisaria post-ejercicio.

4.2.2. Respuesta de IGF-1

Cappon (1994) demostró un aumento de IGF-1 del 10% después de realizar un ejercicio de resistencia. El mecanismo de este aumento es independiente de GH, puesto que el aumento de IGF-1 inducido por estímulo de GH se produce con un desfase de varias horas. **Wilson & Horowitz (1987)** no observaron aumento de los niveles plasmáticos de IGF-1 en niños tras pedalar 15 minutos en cicloergómetro. Por otro lado, **Haberg et al (1988)**

informaron de aumentos de IGF-1, en adultos jóvenes y mayores, tras 60 min de carrera en tapiz rodante al 70% del VO₂máx. El efecto del ejercicio sobre los niveles de IGF-1 depende del tipo de ejercicio, de manera que los niveles circulantes de IGF-1 no aumentan, por ejemplo, en respuesta al entrenamiento basado sobretodo en ejercicios de musculación (**Kraemer et al, 1990**).

Bang et al (1990) informaron de un 26% de aumento de los niveles de IGF-1 en mujeres sanas, a los 10 min de empezar un protocolo de ejercicio de 30 min de duración. En consonancia con estos resultados, **Schwarz et al (1996)** demostraron aumentos de los niveles plasmáticos de IGF-1 tras 10 min de ejercicio realizado, indistintamente, por encima o por debajo del UAN. Los resultados de los estudios de **Bang et al (1990)** y **Schwarz et al (1996)** sugieren que el aumento de IGF-1 que acompaña al ejercicio no está relacionado con GH. GH sola aumenta significativamente en respuesta al ejercicio de alta intensidad, pero IGF-1 lo hace en respuesta tanto al ejercicio de baja como de alta intensidad. Por otro lado, IGF-1 circulante alcanza su pico antes que GH (10 min vs 30 min), independientemente de que el aumento de los niveles plasmáticos de IGF-1 producidos por el hígado suceda varias horas después del estímulo hepático por la GH endógena (**Marcus et al, 1990**). Asimismo, **Bang et al (1990)** observaron que el ejercicio también aumentaba los niveles de IGF-1 en sujetos con insuficiencia hipofisaria.

La variación de los niveles circulantes de IGF-1 refleja los cambios rápidos que se producen en el equilibrio de: 1) la entrada en circulación del IGF-1 procedente del hígado u otras fuentes, 2) la distribución circulatoria de IGF-1, 3) la eliminación de IGF-1 de la circulación. El carácter transitorio del aumento de IGF-1 sugiere que los efectos hemodinámicos o metabólicos del ejercicio podrían desempeñar un papel per se. El ejercicio se acompaña de una “rápida autotransfusión” de sangre procedente del bazo (**Flamm et al, 1990**) en respuesta al aumento del flujo sanguíneo muscular y la pérdida de agua intravascular (**Convertino et al, 1981**).

4.2.3. Respuesta de IGBP's

La concentración de IGFBP-1 circulante es mucho más baja que la de IGFBP-3 y su papel es menos importante, en lo que respecta a la biodisponibilidad de IGF-1, comparado con IGFBP-3 (**Baxter, 1991**). **Suikkari et al (1989)** observaron un aumento de IGFBP-1 después de 3 hs de ejercicio en cicloergómetro a una intensidad del 45-50% del VO₂ máx. **Hopkins et al (1994)** también encontraron un aumento de IGFBP-1 después de un ejercicio de larga duración practicado hasta el agotamiento. **Schwartz et al (1996)** demostraron que los niveles medios de IGFBP-3 aumentaban en respuesta al ejercicio, tanto de baja como de alta intensidad, siendo mayor el aumento en los protocolos por encima del UAN. En respuesta al ejercicio de alta intensidad se produce un aumento de la proteólisis de IGFBP-3 y esto se asocia con el aumento de las concentraciones plasmáticas de IGF-1 e IGF-2. Esta proteólisis

aumentada de IGFBP-3 se produce solo con el ejercicio de alta intensidad pero el aumento de IGBP-3, IGF-1 e IGF-2 se produce en respuesta tanto al ejercicio de bajo como de alta intensidad. La proteólisis de IGFBP-3 es calcio dependiente (**Lamson et al, 1993**) de tal forma que períodos breves de ejercicio intenso aumentan la concentración de calcio plasmático con un curso temporal similar a los cambios proteolíticos de IGBP-3 (**Vora et al, 1983**). **Lalou & Binoux (1993)** sugirieron que la actividad de la proteasa de IGFBP-3 es más marcada en los tejidos que en la circulación. **Schwarz et al (1996)** demostraron que durante un protocolo de ejercicio intenso (10 min de pedaleo en bicicleta al 50% de intensidad, entre VO₂máx y UAN) se producían cambios marcados en el equilibrio ácido-base que se relacionaban con cambios aún más profundos en los músculos activos (**Barstow et al, 1994**). Estudios in vitro confirman que la proteólisis de IGFBP-3 se produce a pH ácido (**Martin & Baxter, 1986**).

4.3. Adaptaciones del Eje GH/IGF-1 al Ejercicio Crónico

4.3.1. Adaptaciones de GH

En comparación con la respuesta de otras hormonas adenohipofisarias, la respuesta de la GH a 2 hs de pedaleo en cicloergómetro ó 60 km de esquí, es mucho más estable (**Viru et al, 1981; Viru, 1992**). A pesar del carácter episódico de la secreción de GH, la respuesta se caracteriza por el aumento continuo de sus niveles durante el ejercicio o por el mantenimiento estable de sus cifras tras un incremento inicial. En algunos casos, la concentración de

GH disminuye durante la segunda hora de ejercicio (**Viru et al, 1992a**). En el ejercicio prolongado submáximo, el incremento inicial va precedido de un período de latencia (**Lassarre et al, 1974; Sutton y Lazarus, 1976; Karagiorgos et al, 1979**). Este período de latencia aparece en el 70% de las personas no entrenadas y en el 65% de las entrenadas (**Viru et al, 1992a**), mientras que en ejercicios intensos de corta duración el período de latencia puede no aparecer (**Buckler, 1973; Näveri et al, 1985a; Nevill et al, 1996**). En ejercicios submáximos, la magnitud de la respuesta de la GH depende de la intensidad del ejercicio (**Hartley et al., 1972a; Sutton y Lazarus, 1976; Vanhelder et al, 1984a, 1985; Näveri 1985a; Näveri et al, 1985b**), siendo la intensidad umbral de ejercicio para esta hormona del 60 al 80% del $\text{VO}_2\text{máx}$ aproximadamente (**Hartley et al, 1972a; Sutton y Lazarus, 1976; Näveri, 1985b**).

Como consecuencia del entrenamiento, la respuesta de GH a ejercicios de intensidad submáxima se reduce e incluso desaparece (**Sutton et al, 1969; Hartley et al, 1972a; Buckler, 1973; Rennie & Johnson, 1974; Koivisto et al, 1982**). Sin embargo, en ejercicios muy exigentes en duración o intensidad, la GH aumenta más en deportistas de resistencia que en personas no entrenadas o con menor nivel de entrenamiento (**Hartley et al, 1972b; Kraemer et al, 1993**). En remeros bien entrenados, la respuesta de GH a un ejercicio de 7 min de duración a intensidad máxima, en remoergómetro, aumentó tras 1 año de entrenamiento previo, además de objetivarse una mejora del rendimiento (**Snegovskaya y Viru, 1993a**). Tras un determinado volumen de trabajo

muscular, la concentración de la GH empieza a descender (**Hunter et al, 1965; Hartog et al, 1967; Buckler, 1972**). **Zuliani et al (1984)** descubrieron una dinámica similar durante 24 h de esquí: el incremento gradual de GH durante 18 h y el retorno a valores basales durante las últimas 6 h. Dinámicas como ésta pueden explicar por qué **Sutton et al (1969)** no consiguieron encontrar un aumento de GH tras una maratón o por qué **Dufaux et al (1981a)** se observa una disminución de GH tras una carrera de 34 km. No obstante, otros investigadores han demostrado el aumento de GH después de esquiar 60 km (**Viru et al, 1981**) o correr 100 km (**Keul et al, 1981**).

Weltman et al. (1992) observó un aumento significativo en la amplitud de pulsos espontáneos de GH en mujeres después de realizar un programa de entrenamiento largo (1 año), entrenando a intensidades por encima del UAN. Según estos investigadores, las mujeres que habían entrenado previamente en el UAN y previamente se habían expuesto a elevados niveles circulantes de endorfinas y catecolaminas, habrían experimentado una disminución del tono somatostatinérgico con aumento de la secreción de GH.

4.3.2. Adaptaciones de IGF-1

Poehlman & Copeland (1990) encontraron una correlación positiva significativa entre el VO_{2max} y los niveles circulantes de IGF-1 en jóvenes, adultos y mayores. Las sesiones de entrenamiento con cargas de alta intensidad son capaces de estimular la formación de IGF-1 en cantidad suficiente para que aumente su concentración sanguínea, tanto en hombres

como en mujeres (**Kraemer et al, 1990b, 1991b**). El aumento de la concentración de IGF-1 varió según los distintos protocolos de ejercicios con cargas de alta intensidad y no siguió de forma constante los cambios experimentados por la GH (**Kraemer et al, 1990b**). Un protocolo de entrenamiento basado en ejercicios de musculación de alta intensidad (8 estaciones x 3 series de 10 RM c.u. con 1 min de descanso) produjo un significativo aumento de GH, sin afectar el nivel de IGF-1. A pesar del marcado aumento de GH, no se observó ningún cambio en los niveles de IGF-1 durante las 24 h siguientes a la sesión de entrenamiento (**Kraemer et al, 1995a**). Tras doce semanas de entrenamiento intenso con pesas, **McCall et al, (1999)** tampoco observaron cambios en los niveles basales de IGF-1. Asimismo, la realización de un test intenso de corta duración (Test de Bosco), consistente en 1 min de saltos consecutivos, tampoco modificó los niveles plasmáticos de IGF-1 (**Bosco et al, 1996a**).

El efecto del ejercicio sobre los factores de crecimiento es diferente en a nivel local que sobre sus niveles plasmáticos circulantes (**Zanconato et al, 1994**). Las primeras adaptaciones al entrenamiento implican cambios traslacionales o post-transduccionales de IGF-1 a nivel muscular, cuya regulación local es independiente de los mecanismos centrales de control. Por el contrario, períodos más largos de ejercicio inducen la expresión génica de IGF-1 tanto a nivel central como a nivel local. En un estudio experimental con ratas jóvenes, **Zanconato et al. (1994)** observaron un aumento de la expresión génica de IGF-1 hepático en respuesta a 3 semanas de

entrenamiento de resistencia. Asimismo, **Yeh et al. (1994)** observaron un aumento de IGF-1 circulante en ratas después de 9 semanas de entrenamiento. Curiosamente, la inhibición de GH mediante hipofisectomía (**De Vol et al, 1990**) o con anticuerpos anti-GHRH (**Zanconato et al, 1994**) mejora la concentración local de IGF-1 en respuesta al aumento de las cargas de trabajo muscular. La inhibición experimental de GH, por sí sola, no bloquea los efectos autocrinos y paracrinicos de IGF-1 en la adaptación anabólica al ejercicio, lo que destaca la independencia de los efectos de IGF-1 local vs los efectos de IGF-1 sistémico (hepático) en respuesta al estímulo de GH. Este mecanismo de adaptación reduce la respuesta anabólica global, permitiendo el ahorro energético y, aún así, permitiendo el crecimiento muscular en respuesta al estrés del ejercicio. Las ratas expuestas a la hipoxia experimentan una reducción de la tasa de crecimiento corporal y de los niveles de IGF-1 circulante. Sin embargo, el tamaño relativo de corazón y pulmones aumenta paralelamente a la expresión génica de IGF-1. En respuesta a la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno local, se producen importantes ajustes de tipo anabólico/estructural, pero la respuesta central es de tipo catabólico con disminución del crecimiento global (**Moromisato et al, 1996**).

4.3.3. Respuestas de GHBP e IGBP

Eliakim et al, (1996) informaron que el nivel de forma física en chicas adolescentes al final del período puberal, correlaciona con las concentraciones de GH media nocturna, GHBP e IGF-1. Asimismo, el volumen

muscular del muslo correlacionó inversamente con IGFBP-2 e IGFBP-4. La condición física en mujeres jóvenes adolescentes, se asocia con adaptaciones del sistema GH/IGF-1 en relación con el estado anabólico objetivado hormonalmente. En adolescentes, también se observa disminución de IGFBP-5 (**Mohan et al, 1995**). A pesar del aumento del volumen muscular del muslo, se produjeron ajustes neuroendocrinos "catabólicos" y, aunque el gasto de energía fue significativamente mayor en el grupo sometido a entrenamiento, no se acompañó de pérdida de peso.

GHBP representa el dominio extracelular del receptor de GH (**Rosenfeld, 1994**), y refleja la capacidad de los receptores tisulares de GH. En humanos, GHBP disminuye cuando se administra GH recombinante exógena (rhGH) (**Leger et al, 1995**); sin embargo, la regulación negativa del receptor mediada por ligando, no funciona durante la etapa de crecimiento prepuberal cuando GH y GHBP aumentan (**Baumann et al, 1989**). El aumento simultáneo de los niveles de GH, GHBP, IGF-1 en adolescentes, sugiere que el aumento de IGF-1 se produce por la "vía tradicional" mediada por el estímulo hepático de GH. El aumento de IGF-1 circulante observado en mujeres adolescentes se relaciona con IGFBP-2 e IGFBP-4 que a su vez correlacionan inversamente con el volumen muscular del muslo.

La desnutrición proteica correlaciona inversamente con los niveles de IGF-1 e IGFBP-2 (**Smith et al, 1995**), que al igual que IGFBP-4, inhibe las funciones anabólicas de IGF-1 (**Mohan et al, 1989**). Ambas proteínas

fijadoras (IGFBP-2 e IGFBP-4) pueden atenuar los efectos anabólicos de IGF-1, aumentando la bioactividad de IGF-1 en sujetos delgados.

En varones adolescentes, los niveles medios de GH correlacionan positivamente con el nivel de forma física, GHBP correlaciona negativamente e IGF-1 no correlaciona. Asimismo, la relación más fuerte observada es la correlación inversa entre condición física e IGFBP-4 (**Eliakim et al, 1998**). La GH se eleva a expensas del aumento de anchura y amplitud de los pulsos, que correlacionan significativamente con la forma física, a diferencia de la frecuencia de los picos de GH que no lo hacen. IGF-1 induce la proteólisis de IGFBP-4, lo que representa un mecanismo en base al cual IGF-1 actúa mejorando su propia bioactividad (**Donnelly & Holly, 1996**). El estado anabólico, asociado a la buena forma física, se produce por la variación de los niveles de GH e IGF-1 y por cambios en sus proteínas de fijación. Estos efectos se observan en estados de déficit energético, como la privación de alimento o la desnutrición asociada a enfermedad (**Mohnike et al, 1995**). La testosterona disminuye GHBP (**Ip et al, 1995**) comparado con el aumento producido por estrógenos (**Jospe et al, 1995; Rajkovic et al, 1994**). La reducción de los niveles circulantes de GHBP reflejan la disminución a la baja (“down regulation”) de receptores y la disminución de la respuesta tisular a GH (**Rosenfeld, 1994**). La relación entre GH y GHBP sugieren el fenómeno de la regulación de receptor inducida por ligando (**Postel-Vinay et al, 1995; Jorgensen et al, 1995**).

En el estudio de **Eliakim et al (1996)**, los valores plasmáticos medios de GH e IGF-1 correlacionaron positivamente con el nivel de fitness en chicas adolescentes, pero tras 5 semanas de entrenamiento de resistencia se produjo un descenso de los niveles de IGF-1 e IGBP-5. Mientras que los entrenamientos de resistencia y musculación estimulan el aumento agudo de GH e IGF-1 (**Wideman et al, 2002**), el entrenamiento de larga duración (crónico) disminuye IGF-1 e IGFBP-5 debido, en parte, a déficit energético.

Estudios con pacientes anoréxicas han demostrado la existencia de resistencia a la acción de GH, con disminución de la producción hepática de IGF-1 a pesar de elevados niveles de GH (**Fazeli & Klibanski, 2014**). Los bajos niveles de GHBP sugieren la disminución de la expresión de receptores de GH, posiblemente en relación con el estado de GH-resistencia que se produce en los casos de disminución severa de la disponibilidad energética (**Misra & Klibanski, 2011**). Asimismo, los niveles de IGF-1 varían con el grado de severidad de la desnutrición, y correlacionan positivamente con el IMC y la cantidad de masa grasa (**Misra et al, 2003**).

Laughlin & Yen (1996), encontraron un aumento del 70–80% en los niveles medios de GH de 24 h, tanto en deportistas amenorreicas como eumenorreicas, comparadas con sedentarias, pero con diferencias en los patrones de pulsatilidad. A pesar del aumento del 60% en la amplitud de los pulsos, en eumenorreicas, no se observó en ellas cambio alguno en la frecuencia de pulsos; por el contrario las amenorreicas mostraron pulsos más

frecuentes y un aumento de la concentración basal inter-pulsos. El patrón de pulsos de GH en deportistas amenorreicas se asocio con una disminución del 35% de GHBP, lo que no se produjo en eumenorreicas. En este estudio concreto, los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 no fueron diferentes comparando deportistas eumenorreicas y amenorreicas, pero los niveles de IGFBP-1 fueron 2 a 4 veces mayores en amenorreicas vs eumenorreicas y controles. Este se tradujo en una reducción de 3 veces el cociente IGF-1/IGFBP-1 en amenorreicas, lo que probablemente disminuye la bioactividad y el efecto hipoglucemiante de IGF-1. En consonancia con otros estudios, la frecuencia de pulsos de LH se relaciona positivamente con los niveles de insulina y el ratio IGF-1/IGFBP-1, y negativamente con la concentración de IGFBP-1. Asimismo, las deportistas amenorreicas mostraron signos de un estado hipometabólico, incluyendo descenso de la temperatura basal y disminución de los niveles de glucemia y GHBP, disminución del cociente IGF-1/IGFBP-1, aumento de la frecuencia de pulsos de GH y de la concentración basal de GH interpulsos.

Pocos estudios han investigado el patrón pulsátil de GH en deportistas con AHF. En uno de ellos, deportistas amenorreicas y eumenorreicas realizaron 50 min de ejercicio a intensidad submáxima (70% el $\text{VO}_2\text{máx}$) y se les tomó muestras de sangre durante la noche (8 hs) (**Waters, 2001**). Las deportistas amenorreicas mostraron aumento de los niveles basales de GH, aumento del número de picos nocturnos, aumento de la vida media y picos de secreción más pequeños con menos cantidad secretada en cada pico. Las deportistas amenorreicas presentan patrones de secreción de GH más

desordenados en paralelo al aumento de su concentración mínima basal. Tanto el desorden como el aumento de la concentración mínima basal de GH, correlacionan con la alteración de su secreción en respuesta al ejercicio agudo observado en deportistas amenorreicas. Las concentraciones plasmáticas de IGF-1 y sus IGBPs no difirieron significativamente entre grupos. Estos hallazgos son diferentes a los descritos en pacientes con anorexia nerviosa en las que los niveles de IGF-1 disminuyeron, sin diferencias en la vida media de GH, y aumentó la cantidad de GH secretada por pulso. Tanto en anoréxicas como en deportistas amenorreicas, disminuyó la regularidad de pulsos de GH y aumento su frecuencia.

5. Eje HT–HP–Adrenal y Ejercicio

La activación aguda del eje HPA, inducida por estrés, representa un fenómeno adaptativo, pero el aumento sostenido de cortisol en respuesta a estrés de larga duración (crónico), refleja una mala adaptación que se traduce en efectos secundarios, especialmente óseos (**Fuqua & Rogol, 2013**). Tras empezar un ejercicio se activa rápidamente el eje corticotropo, aumentando los niveles de ACTH y cortisol (**Buono et al., 1986; Karelson et al., 1994**). Este aumento se produce en menos de 1 minuto tras el estímulo adrenal por ACTH. Normalmente, la respuesta de ACTH tarda solo 2 minutos, en ocasiones de 5 a 15 minutos, para regresar rápidamente a niveles basales al mismo tiempo que el cortisol continúa aumentando. Cuando la intensidad de un ejercicio de larga duración esta próxima al UAN o ligeramente por debajo, la

concentración de cortisol puede disminuir a niveles basales durante la segunda media hora en relación con la falta de estímulo por ACTH, que este momento se encuentra a niveles prácticamente basales. No obstante, durante la segunda hora de ejercicio se produce un nuevo aumento de ACTH y cortisol **(Virtu et al, 1992a)**. Este aumento de cortisol diferido en el tiempo, es más estable e intenso en deportistas de resistencia que en sedentarios o deportistas no entrenados para este tipo de ejercicios, observándose en deportistas entrenados tras finalizar una maratón **(Maron et al, 1975; Dessypris et al, 1976)**, un triatlón **(Jürimäe et al, 1990b)** u otras pruebas de ultrarresistencia **(Sundsfjord et al, 1975; Keul et al, 1981; Zuliani et al, 1984)**.

La realización de 1 h de ejercicio, produce un aumento progresivo de los niveles de cortisol que alcanza su máximo a los 30 minutos post-esfuerzo, **(Bullen et al, 1984)**. **Loucks & Hovarth (1984)** no encontraron diferencias significativas en los niveles basales de cortisol al comparar corredoras eumenorreicas y amenorreicas. Estudiando las respuestas al estrés por ejercicio, encontraron un aumento de los niveles plasmáticos de cortisol, tras 40 minutos de carrera al 80% del VO₂máx, que alcanzó su nivel más alto a los 30 minutos post-esfuerzo en las corredoras eumenorreicas, pero no en amenorreicas. Tras la prueba olímpica de maratón de 1984, **Glass et al (1987)** informan que los niveles de cortisol son diferentes cuando se comparan corredoras eumenorreicas y amenorreicas, aunque los valores basales son ligeramente superiores en las segundas. **Yahiro et al (1987)** informan

esencialmente lo mismo en un estudio basado en la ejecución de un ejercicio de corta duración hasta el agotamiento, no observando diferencias en los niveles basales de cortisol al comparar corredoras eumenorreicas y amenorreicas. Por el contrario, otros estudios informan de concentraciones basales de cortisol más altas en corredoras amenorreicas comparadas con eumenorreicas **(Ding et al 1988)**.

5.1. Determinantes de la Respuesta HPA al Ejercicio

5.1.1. Intensidad del Ejercicio

En hombres moderadamente entrenados, el ejercicio aeróbico de intensidad media/alta, aumenta los niveles de cortisol y disminuye los de ACTH; por el contrario, practicado a baja intensidad produce el efecto contrario **(Hill et al, 2008)**. En atletas entrenados sometidos a programas de ejercicio intenso de larga duración se producen aumentos de cortisol, ACTH, CRH y ADH. El aumento de osmolaridad producido durante el ejercicio, correlaciona con el aumento de los niveles plasmáticos de ADH. No obstante, para un mismo tipo de ejercicio, el aumento de intensidad o duración aumentan, respectivamente, los niveles de ADH y CRH de forma selectiva **(Inder et al, 1998)**.

Las respuestas de ACTH **(Farrell et al., 1987; Rahkila et al., 1988; Schwarz y Kindermann, 1990)** y cortisol **(Davies y Few, 1973; Port 1991)** dependen de que la intensidad del ejercicio este próxima al UAN **(Rahkila et al., 1988; Port, 1991; Gabriel et al., 1992a)**. A diferencia de lo que sucede con

la respuesta de catecolaminas (A, NA), el posterior aumento de la intensidad de ejercicio por encima del UAN no se acompaña de un incremento paralelo de los niveles plasmáticos de cortisol (**Port, 1991**). En este sentido, algunos estudios informan de la supresión del cortisol en respuesta al ejercicio anaeróbico de gran intensidad (**Barwick et al., 1982; Port, 1991; Karelson et al., 1994**). La causa es la inhibición del eje corticotropo producida por la elevada concentración de hidrogeniones (H^+). En respuesta al ejercicio intenso de corta duración, el cortisol aumenta en relación con la duración del esfuerzo (**Hartley et al., 1972a, 1972b; Weicker et al., 1981; Kindermann et al., 1982; Kraemer et al., 1989b; Snegovskaya y Viru, 1993a**).

5.1.2. Tipo de Ejercicio

La activación del eje HPA en respuesta al ejercicio de resistencia está ampliamente documentada (**Leal-Cerro et al, 2003; Angeli et al, 2004**). Los individuos sometidos a entrenamiento de resistencia crónico muestran niveles de cortisol más altos (**Skolada et al 2012**). En hombres entrenados en resistencia, tras un día sin entrenar, los niveles de ACTH y cortisol son similares a sujetos sedentarios. En la mayoría de estos deportistas, la administración de dexametasona no influye en la actividad del eje HPA; no obstante, comparado con sujetos no entrenados, la administración subsiguiente de CRH aumenta los niveles plasmáticos de cortisol (**Duclos et al, 2001**). Por otro lado, adolescentes obesos sometidos a un programa de actividad física regular, presentan disminución de la sensibilidad

glucocorticoide y aumento de la expresión de receptores glucocorticoides en monocitos (**Faria et al, 2010**).

En respuesta a los cambios producidos por un ejercicio hasta el agotamiento en condiciones de calor, los individuos entrenados muestran niveles de cortisol significativamente más altos que los sujetos no entrenados; por el contrario, las concentraciones de ACTH no son diferentes (**Wright et al, 2010**). En respuesta al mismo cambio, en sujetos entrenados y desentrenados, los niveles de ACTH, NA y DHEA-S aumentan significativamente, mientras que los de GH, aldosterona y A aumentan inicialmente para terminar alcanzando una meseta. En deportistas sometidos a ejercicio físico extenuante, las respuestas de CRH y cortisol, a la activación del eje corticotropo, no se alteran por la existencia de hipercortisolismo endógeno fisiológico, lo que sugiere disminución de la sensibilidad hipofisaria en respuesta al feed-back negativo inducido por cortisol (**Duclos et al, 1998**).

La práctica de un ejercicio en ayunas hasta el agotamiento, aumenta significativamente los niveles de ACTH y cortisol en respuesta a la hipoglucemia (**Tabuta et al, 1991**), no produciéndose este efecto cuando los valores de glucemia pre-esfuerzo son normales. En corredores, se ha observado que los niveles de cortisol y ACTH son significativamente más bajos 2 días después de una maratón y que la actividad 11- β hidroxisteroide-deshidrogenasa-1 (11 β -HSD-1) y los niveles de grelina sufren una regulación

a la alza (**Bobbert et al, 2005**). Asimismo, la inhibición de cortisol en respuesta a la administración de dexametasona aumenta mucho tras 6 semanas de reducción progresiva de las cargas de entrenamiento.

En sujetos sanos no entrenados sometidos a un entrenamiento agudo de musculación, los niveles de cortisol no experimentan cambios significativos (**Fatouros et al, 2010**). Por el contrario, en los mismos sujetos, se confirma el aumento de catecolaminas, lactato, TNF- α , IL-2 y EGF, a la vez que disminuye la proteína-1 quimiotáctica de monocitos, lo que indica la activación del sistema catecolaminérgico así como una respuesta inflamatoria moderada. Asimismo, se observa una correlación positiva entre los niveles de cortisol y TNF- α . En deportistas de competición, que participan en disciplinas de potencia, un ejercicio isocinético produce mayores aumentos de ACTH, cortisol y lactato comparado con deportistas de modalidades de resistencia, a pesar de no observarse diferencias en estos parámetros durante la recuperación (**Minetto et al, 2007**). Estos datos sugieren que la activación del eje HPA está influenciada por el tipo de entrenamiento y la intensidad a la que se realiza el mismo. Los ejercicios de fuerza y potencia de corta duración activan el eje HPA. La sujeción de un peso de 20 kg con una mano, durante 5 min, aumenta los niveles de ACTH y cortisol. El incremento de ACTH se produce inmediatamente tras finalizar el esfuerzo. A los 5 minutos, la concentración de cortisol es significativamente mayor que la basal y a los 15 minutos se alcanzan los niveles más altos (**Few et al., 1975**). No obstante, también existe un cierto umbral en este tipo de ejercicios, pues

tres acciones consecutivas de sujeción estática, al 30% de la 1-RM voluntaria, no provocan aumentos significativos de ACTH y cortisol (**Nazar et al, 1989**). **Kraemer et al, (1989b)** estudiaron el efecto de la aplicación de fuerza a elevada frecuencia (velocidad) para un movimiento cíclico. Cuando se ejecuta al 100, 73, 55 ó 36% de la potencia máxima de la pierna, la duración del ejercicio es de 6 s, 16 s, 47 s y 3 min 19 s respectivamente. Inmediatamente después del ejercicio, la concentración de ACTH aumenta cuando la duración del ejercicio es de 3 min 19 s (36% de la potencia máxima utilizada). El cortisol plasmático sólo se eleva a los 15 min post-ejercicio y no se detecta ninguna respuesta tras el ejercicio de duración comprendida entre 6 y 47 s. Inmediatamente después de realizar un test de Bosco (saltos verticales consecutivos durante 60 s), se detectan aumentos significativos de ACTH (39%) y cortisol (14%) (**Bosco et al, 1996a**). Por el contrario, la ejecución de un ejercicio a intensidad submáxima, produce una baja respuesta de ACTH y cortisol (**Galbo, 1983; Viru, 1985a, 1995**).

5.1.3. Nivel de Entrenamiento

En deportistas de alto nivel, el pico matinal de ACTH y cortisol se produce temprano, y los niveles de ACTH son significativamente más altos comparado con sedentarios (**Wittert et al, 1996**). Asimismo, la liberación de CRH y ACTH es más intensa en deportistas de élite, comparado con sujetos desentrenados, tras administrar naloxona (antagonista opiáceo no selectivo) (**Inder et al, 1995**). Al igual que el ejercicio de media/alta intensidad aumenta los niveles plasmáticos diurnos de cortisol en deportistas de resistencia,

durante la noche se produce el efecto contrario. Esto refleja la activación aguda del eje corticotropo unido a la disminución de su actividad (**Hackney & Viru, 1999**).

En deportistas de élite se ha confirmado alteraciones de la función del eje corticotropo. Las gimnastas de artística de alto nivel muestran mayores niveles salivares de cortisol y estrés psicológico que los controles (**Georgopoulos et al, 2011**). Asimismo, también se observan mayores niveles de estrés psicológico y cortisol salivar en mujeres deportistas vs hombres. En sujetos muy entrenados disminuye la expresión de GR- α mRNA y aumentan menos los péptidos PNA y BNP en respuesta al ejercicio (**Wisen et al, 2011; Carr & Mason, 1988; Crandall & Gregg, 1986; Stroble & Holsboer, 2003; Stroble et al, 1998; Bonifazi et al, 2009**). Estos datos apuntan a la influencia del estrés y del estado emocional sobre el eje HPA. Asimismo, estos factores también tienen un mayor impacto en el rendimiento deportivo de los atletas de élite. Los corticoides se usan habitualmente como fármacos anti-inflamatorios en deportistas lesionados. En estos, se produce insuficiencia adrenal durante más de 14 días, en respuesta a una sola inyección intra o periarticular de corticoides (**Duclos et al, 2007**). Esto destaca la importancia de la evaluación del eje HPA en deportistas lesionados bajo tratamiento corticoide.

La diferencia en la respuesta del cortisol es clara cuando se compara a deportistas entrenados en resistencia con personas en baja forma física (**Bloom et al, 1976; White et al, 1976; Sutton, 1978**). No obstante, cuando se

estudió a personas sedentarias antes y después de un entrenamiento de resistencia de 7 semanas de duración, el efecto del entrenamiento sobre la respuesta del cortisol tampoco apareció (**Hartley et al, 1972a, 1972b**). Tras un programa de condición física de 4 meses de duración, la respuesta del cortisol a una prueba de esfuerzo submáximo desaparecía en las personas previamente inactivas (**White et al, 1976**). El entrenamiento de resistencia incrementa la capacidad de la corteza suprarrenal para producir glucocorticoides mediante la inducción de hipertrofia suprarrenal e incremento de las estructuras celulares encargadas de la producción de glucocorticoides (**Viru & Seene, 1985**). Como resultado, la magnitud de la respuesta a la ACTH (**Bullen et al, 1984; Snegovskaya & Viru, 1993a, 1993b**) aumenta en deportistas entrenados en resistencia, durante la realización de ejercicios a intensidad supramáxima. Experimentos realizados con ratas demuestran que el nivel de corticosterona disminuye por debajo de los niveles iniciales cuando la duración de la natación en agua entre 32° y 34°C supera las 6 h (**Körge et al, 1974a; Seene et al, 1978; Viru M et al, 1994**). En ratas previamente entrenadas para la natación, se mantiene un nivel alto de corticosteroides durante 20 a 22 h de natación (**Körge et al, 1974b; Seene et al, 1978**).

5.2. Moduladores de la Respuesta de Cortisol al Ejercicio

5.2.1. Emociones

El aumento anticipatorio de la excreción de 17-hidroxycorticoides urinarios refleja el efecto de la tensión emocional sobre la actividad corticosuprarrenal (**Thorn et al, 1953; Hill et al, 1956; Viru, 1964**) y el aumento de los niveles plasmáticos de glucocorticoides previos a las competiciones (**Maron et al, 1975; Sutton y Cassey, 1975**) o en pruebas de laboratorio (**Hartley et al, 1972b; Mason et al, 1973b**). Durante una competición, la respuesta corticosuprarrenal al ejercicio puede aumentar exageradamente (**Hill et al, 1956**), aunque esto no sucede en todos los casos (**Vinnichuk et al, 1993**). Tras un combate de judo, los niveles plasmáticos de cortisol fueron más altos en ganadores que en perdedores (**Elias, 1981**). Bajo el efecto de tensiones emocionales, los ejercicios por debajo del umbral pueden provocar activación corticosuprarrenal (**Raymond et al, 1972**).

5.2.2. Disponibilidad de Hidratos de Carbono

El mecanismo glucostático también afecta al control de la actividad HPA, pues la administración de glucosa evita la respuesta glucocorticoide durante el ejercicio (**Nazar, 1981**). De acuerdo con ello, **Bonen et al, (1977)** demostraron que si se ingería glucosa 15 min antes del ejercicio (al 80% del $\text{VO}_2\text{máx}$), se presentaba una hiperglucemia ligera antes del ejercicio que se asociaba al descenso de la concentración de cortisol tras 15 min de ejercicio, es decir, la concentración de cortisol no aumentaba. No obstante, en el

experimento control la concentración de cortisol aumentó durante todo el ejercicio. Otro artículo de los mismos investigadores demostró que el descenso previo de las reservas de glucógeno potenciaba la respuesta del cortisol sanguíneo en un ejercicio de resistencia al 80% del $\text{VO}_{2\text{máx}}$ (**Bonen et al, 1981**). El ayuno durante 59 h también elevó el nivel de cortisol antes y después de 5 min de ejercicio al 100% del $\text{VO}_{2\text{máx}}$. (**Galbo et al, 1981a**). Cuando la comida previa había sido rica en lípidos, la respuesta del cortisol plasmático al ejercicio fué más intensa que en el caso de una comida rica en hidratos de carbono (**Galbo et al, 1979a**). En los ejercicios prolongados, el efecto inhibitor provocado por la administración de glucosa puede no suceder. En este sentido, **Vasankari et al, (1991)** informaron que en corredores de resistencia, la toma de una solución de 105 gr de HC, durante una carrera de 36 km a 160-170 lat/min, aumentaba el nivel de cortisol post-ejercicio. 14 hs de entrenamiento de resistencia al 50% del $\text{VO}_{2\text{máx}}$, mantiene inalteradas las respuestas de cortisol, ACTH y CRH siempre y cuando se mantenga estable la glucemia (**Tabata et al, 1985**).

5.2.3 Condiciones Ambientales

En condiciones de hipoxia, los ejercicios por debajo del UAN aumentan los niveles plasmáticos de cortisol (**Sutton, 1977**). En los ejercicios por encima del UAN, el mismo trabajo realizado en condiciones de hipoxia provoca un gran aumento de cortisol (**Davies & Few, 1976**). Un ejercicio por debajo del UAN provoca una exagerada respuesta de cortisol en condiciones de isquemia

(suministro de sangre reducido entre un 15 y un 20%) de la pierna activa por aplicación de una presión externa (50 mmHg) sobre la pierna ejercitada (**Viru et al., 1998**).

Durante la natación en agua a diferentes temperaturas, la concentración de cortisol sólo aumenta en agua a 33°C, en paralelo al aumento de temperatura corporal. El nado en aguas a 27°C (no varía la temperatura corporal) y 21 °C (desciende la temperatura corporal), no produce el aumento de cortisol observado a mayores temperaturas (**Galbo et al, 1979a**). Cuando se realiza un ejercicio submáximo en el interior de una termocámara, la temperatura corporal aumenta hasta 38,8°C durante los primeros 20 min de esfuerzo, a la vez que descienden las cifras de cortisol. Posteriormente, durante el transcurso de la prueba, desciende la temperatura corporal y aumenta el cortisol (**Few & Worsley, 1975**). Un ejercicio prolongado de intensidad moderada realizado en ambiente cálido y húmedo produce aumentos de temperatura corporal y cortisol. Cuando se consumen líquidos, el incremento de temperatura es mínimo y no se detectan cambios significativos en las cifras de cortisol (**Francis, 1979**).

5.2.4. Masa Muscular

Durante 30 min de ejercicio, el aumento del cortisol plasmático y el nivel de lactato en sangre, así como la frecuencia cardíaca fueron significativamente menores cuando se utilizaban ambas piernas que en el mismo ejercicio con una sola pierna (**Few et al, 1980**). En el ejercicio con una

sola pierna, la producción de potencia por unidad de volumen de los músculos de la pierna es mayor que en el ejercicio con las dos piernas. En consecuencia, la orden motora central también debe ser más fuerte. Además, la mayor acumulación de lactato evidenció un mayor esfuerzo metabólico en los músculos activos. No obstante, la orden motora de mayor potencia también se acompañó de una mayor acumulación de lactato y, en consecuencia, de una mayor estimulación de los metaborreceptores locales en los músculos activos en el caso del ejercicio con una sola pierna.

5.2.5. Fatiga

El significado de la fatiga como modulador de las respuestas hormonales inducidas por el ejercicio no es un tema sencillo. Las publicaciones de las décadas de 1950 y 1960 señalaban cambios de la secreción y los niveles sanguíneos de hormonas en las fases finales de ejercicios prolongados, cambios que fueron interpretados como un efecto de la fatiga. **Rivoire et al (1953)**, describieron que en los ejercicios prolongados, el incremento inicial de la secreción de corticosteroides precedía a la disminución posterior. Esta observación fue confirmada por diversos estudios (**Bugard et al, 1961; Viru, 1977; Kassil et al, 1978**). La medición de glucocorticoides plasmáticos (**Staehelin et al, 1955; Viru et al, 1973; Keibel, 1974**) también demostraron que, tras un aumento inicial, el nivel de glucocorticoides descendía durante los ejercicios prolongados. En la misma línea, los experimentos realizados con animales demostraron un incremento tras ejercicios de corta duración y un descenso tras ejercicios de larga

duración de los niveles sanguíneos de glucocorticoides (**Viru y Äkke, 1969; Kóрге et al, 1974a**). Se encontraron cambios similares en el contenido suprarrenal de glucocorticoides (**Viru y Äkke, 1969**). Tras la administración de ACTH exógena, desaparecieron las manifestaciones de una actividad corticosuprarrenal inferior a la normal en seres humanos (**Viru, 1977**) y cobayas (**Viru y Äkke, 1969**). La razón de estas manifestaciones estaba relacionada claramente con una estimulación endógena insuficiente corticosuprarrenal. Los experimentos realizados en ratas hipocampectomizadas demostraron que éstas eran capaces de mantener un incremento de los niveles plasmáticos de corticosterona durante la natación prolongada, que en animales no operados provocaba un nivel de corticosterona inferior al normal (**Viru, 1975a**). Probablemente, las neuronas serotoninérgicas del hipocampo están implicadas en la inhibición de la actividad de las células neurosecretoras hipotalámicas responsables de la activación del sistema hipófisocorticosuprarrenal. Se ha sugerido que la fatiga activa la inhibición, a nivel central, de las funciones responsables de movilizar los recursos corporales. De esta manera, se evita el agotamiento fatal de los recursos del organismo (**Viru, 1975a**). Se encontraron elevados niveles de cortisol al final de una carrera de maratón y otros ejercicios prolongados; no obstante, la cuestión de si la fatiga surgida durante un ejercicio prolongado influye en la respuesta hormonal sigue sin ser respondida. Se han publicado algunos resultados que indican la posible relación entre los estados de fatiga y un nivel bajo de cortisol en sangre. **Dessypris et al, (1976)** señalaron que, a diferencia de otros sujetos, se

encontraron bajos niveles de cortisol en un corredor de maratón que sufrió un colapso tras 15 km de carrera. También se detectó una baja concentración de cortisol el día anterior a la competición en un remero que sufrió un colapso durante una regata (**Urhausen et al, 1987**). Los resultados obtenidos por **Feldmann et al, (1992)** muestran que durante los 2 primeros días de una carrera de esquí nórdico de 6 días de duración (distancia diaria de 44 a 61,5 km), el esquiar indujo un aumento de los niveles de cortisol en sangre paralelamente al aumento de los niveles de ACTH. No obstante, a partir del tercer día las muestras de sangre obtenidas tras el ejercicio no mostraron ninguna otra respuesta del cortisol. También se han encontrado respuestas atenuadas del cortisol durante el control del entrenamiento con grandes cargas y en casos de sobreentrenamiento.

5.2.6. Ritmos Biológicos

Galliven et al (1997) no encontraron ninguna diferencia en la magnitud de las respuestas de ACTH y cortisol a un ejercicio intenso (90% del VO_2 máx) realizado por la mañana y a últimas horas de la tarde. Por el contrario, **Bonen et al (1983)** sí observaron diferencias en la respuestas hormonales a ejercicios al 70% del VO_2 máx, realizados por mujeres, durante las fases folicular (días 3 a 9), media (días 10 a 16) y luteínica (días 18 a 26) del ciclo. Las respuestas del cortisol fueron similares en las fases folicular y luteínica del ciclo después de 30 min de ejercicio. **Lavoie et al (1987)** informaron que las diferencias en la respuesta del cortisol en función de la fase del ciclo se producen en la segunda parte de un ejercicio de 90 min

realizado al 63% del $\text{VO}_2\text{máx}$, y tienen lugar en la fase luteínica (días 20 a 23), siendo el nivel de cortisol en sangre significativamente mayor comparado con la fase folicular media (días 6 a 9). De acuerdo con ello, en corredoras de media distancia de edades entre 15 – 17 años, se encontró un mayor nivel de cortisol post-ejercicio en la fase luteínica comparada con la fase folicular (Szczepanowska et al, 1999).

5.2.7. Regularidad Menstrual

Kanaley et al (1992) publicaron un estudio con deportistas eumenorreicas, a las que evaluaron en distintas fases de su ciclo menstrual (fase folicular temprana, folicular tardía y lútea media), y con deportistas amenorreicas. Todas realizaron 90 min de carrera en tapiz rodante al 60% $\text{VO}_2\text{máx}$, y se les tomaron muestras de sangre antes y después de la prueba. Los niveles de cortisol pre-esfuerzo aumentaron y su respuesta a ejercicios de intensidad máxima o submáxima (40 min al 80% del $\text{VO}_2\text{máx}$) fueron menor en corredoras amenorreicas. La disminución de la respuesta de cortisol en amenorreicas se relacionó con sobreentrenamiento (De Souza, 1991). En pacientes con anorexia nerviosa, los niveles de cortisol son más altos comparado con sujetos control, y se relacionan inversamente con la cantidad de masa grasa (Misra, 2004).

Laughlin et al (1998) analizaron el patrón de secreción nocturna de cortisol en relación con la pulsatilidad de LH, en mujeres de 14 a 21 años de edad, eumenorreicas (deportistas y sendarias) y amenorreicas, e informaron

de elevadas concentraciones de cortisol en mujeres sedentarias con AHF vs eumenorreicas. A pesar de que el IMC no fue diferente en los distintos grupos, la amplitud de los pulsos de cortisol, la cantidad producida, su vida media y el AUC fueron más altos en deportistas amenorreicas, correlacionando inversamente con la cantidad de masa grasa. Por otro lado, encontraron una correlación inversa significativa entre cortisol y AUC de LH.

II. Hipótesis

A. Formulación de Hipótesis

La siguiente hipótesis fué estudiada para un nivel de significación $p < 0,05$.

En mujeres deportistas de alto nivel se producen alteraciones menstruales a lo largo de la temporada de entrenamiento, con diferente incidencia en función del grupo deportivo considerado, cuyo grado depende del volumen e intensidad de las cargas de entrenamiento, de los cambios de la composición corporal y de la variación de los niveles plasmáticos de distintas hormonas implicadas en las respuestas de estrés, la regulación energética y el control reproductor.

B. Objetivos

- Determinar la incidencia de irregularidades menstruales en 4 grupos de mujeres deportistas de élite (NAD, nadadoras; PIR, piragüistas; TRI, triatletas; AT, atletas) e identificar las posibles causas responsables de las mismas (aumentos del volumen y/o intensidad del ejercicio, cambios de la composición corporal, variación de los niveles plasmáticos hormonales,...), en el caso de que se produjesen.
- Cuantificar las cargas de entrenamiento/competición (HOE, KIE, ZOE), analizar los principales parámetros de composición corporal (PECO, ESTA, IMC, %GRAS) y determinar los niveles plasmáticos de 8 hormonas implicadas en las respuestas de estrés, el balance energético y el control reproductor (LEP, PRL, GH, IGF-1, LH, E2, TESTO, CORT), en 4 grupos de mujeres deportistas de élite (NAD, PIR, TRI, AT), en 4 períodos diferentes del ciclo de entrenamiento anual (1º_TRANS, 2º_GEN, 3º_ESPEC, 4º_COMP) y a lo largo de 2 temporadas deportivas completas (2002-03, 2003-04).
- Comparar entre sí los resultados de las distintas variables medidas, en los 4 grupos, en cada uno de los 4 períodos de la temporada (estudio transversal), así como su evolución a lo largo de la misma (estudio longitudinal).

III. Sujetos y Métodos

A. Descripción del Estudio

1. Marco Geográfico, Temporal e Institucional

Durante las temporadas 2002–2003 y 2003–2004 se llevó a cabo un estudio en el Laboratorio de Endocrinología Experimental, perteneciente al Departamento de Fisiología Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (España).

2. Características

2.1. Tipo de Estudio

El estudio planteado fué de carácter explicativo, al pretender explicar las causas que subyacen a la aparición de alteraciones menstruales en mujeres deportistas de alto nivel, y así poder entender mejor este fenómeno. Esto implicó una mayor estructuración de la investigación al implicar, al mismo tiempo, los propósitos de los demás tipos de estudios; a saber: alcances exploratorio, descriptivo y correlacional.

. **Longitudinal:** en cada grupo se contrastaron las variables de estudio medidas en 4 ocasiones (medidas repetidas), por lo que las comparaciones efectuadas se trataron como muestras dependientes (antes – después).

. **Analítico:** al contar con 4 grupos de estudio tuvimos que aplicar el análisis estadístico multivariante para comparar las distintas variables entre ellos.

. **Observacional:** no hubo intervención alguna, por parte del equipo de investigación, de manera que los datos obtenidos reflejaron la evolución natural de los acontecimientos ajena a nuestra voluntad.

. **Ambispectivo:** inicialmente tratamos de determinar la aparición del evento de nuestro interés (alteración menstrual) a partir de sus posibles causas (aumento de las cargas de ejercicio, cambios en la composición corporal, variaciones hormonales), si bien nos encontramos, que al comienzo del estudio algunas participantes ya presentaban el desenlace esperado por lo cual, en estos casos, invertimos el sentido del estudio para buscar las posibles causas (factores de riesgo) relacionadas con la presentación de dicho desenlace.

. **Prolectivo:** la recolección de datos se efectuó a partir del comienzo del estudio.

. **Abierto:** a todas las participantes les informamos, verbalmente y por escrito, sobre los detalles del protocolo de estudio en el cual iban a participar, sin ocultarles nada respecto a los métodos y procedimientos a seguir para la consecución de resultados a partir de los datos obtenidos en las distintas mediciones que efectuaríamos a lo largo de la temporada.

2.2. Diseño del Estudio

Con motivo del carácter ambispectivo del estudio, su diseño fué de tipo mixto, al reunir al mismo tiempo características de los estudios de cohortes y de los estudios de casos y controles pero obviando algunas de sus desventajas. Las cohortes participantes fueron dinámicas al poder sumarse nuevas incorporaciones, con fecha de inclusión diferente, a medida que avanzaba la investigación siempre y cuando se cumplieran los criterios de inclusión reflejados en el apartado correspondiente de la memoria. A su vez, las deportistas pertenecientes a cada grupo sirvieron como controles o testigos de sí mismas, obviando así la necesidad de un grupo control adicional al considerar como punto de referencia (muestra de control) el estado basal o de mínimo cambio que, en nuestro caso, identificamos con las muestras obtenidas en el primer período (período de transición, 1º_TRANS) que siguió al descanso vacacional.

2.3. Duración del Estudio

La duración del estudio comprendió dos temporadas de entrenamiento completas (24 meses), contadas a partir de la fecha de comienzo del mismo, con la intención de disponer de datos concluyentes suficientes al final de dicho período de seguimiento.

2.4. Variables de Estudio

El estudio consistió en determinar en que medida la hormona leptina (variable independiente principal) así como una serie de variables modificadoras del efecto (variables independientes secundarias) – que incluían parámetros de entrenamiento, de composición corporal y hormonas – correlacionaban con la incidencia de alteraciones menstruales como variable de respuesta (variable dependiente) en las deportistas participantes.

2.4.1. Variable Dependiente (Respuesta):

Regularidad Menstrual (ALT_MENS)

- **Definiciones:**

- **Eumenorrea (Ciclo normal):** Intervalo menstrual de 28 ± 7 días.
- **Polimenorrea (Ciclo corto):** Intervalo menstrual < 21 días.
- **Oligomenorrea (Ciclo largo):** Intervalo menstrual > 35 días.
- **Amenorrea (Ausencia):** Ausencia de menstruación durante más de 6 meses (> 180 días) tras un período previo de, ciclos menstruales espontáneos con, al menos, 2 reglas consecutivas o bien 3 alternas desde la menarquia.

- **Indicadores:**

- Ciclo normal → Eumenorrea
- Ciclo corto → Polimenorrea
- Ciclo largo → Oligomenorrea
- Ausencia de regla → Amenorrea

- **Dimensiones evaluadas:**
 - Balance energético
 - Nivel de estrés
 - Función reproductiva
- **Escala de Medición:**
 - Cualitativa
 - Nominal (policotómica)
- **Unidades de Medida:**
 - **0** = Eumenorrea (21 a 35 días)
 - **1** = Polimenorrea (< 21 días)
 - **2** = Oligomenorrea (> 35 días)
 - **3** = Amenorrea (> 180 días)
- **Rango normal:** 21 -35 días/ ciclo

2.4.2. Variables Independientes

2.4.2.1. Independiente Principal (Factor de Estudio):

Leptina (LEP):

- **Definición:** Nivel plasmático de leptina
- **Indicador:** Leptinemia
- **Dimensión evaluada:** Balance energético, Nivel de estrés
- **Escala de medición:** Cuantitativa, Continua
- **Unidades de medida:** ng/mL
- **Rango normal:** 3 – 12 ng/mL

2.4.2.2. Independientes Secundarias (Factores de Confusión)

Variables modificadores del efecto (factores de confusión) que influyen en la asociación entre la variable independiente principal (factor de estudio) y la variable dependiente (respuesta).

2.4.2.2.1. Hormonales

a). Prolactina (PRL)

- **Definición:** Nivel plasmático de prolactina
- **Indicador:** Prolactinemia
- **Dimensión:** Nivel de estrés
- **Escala:** Cuantitativa, Continua
- **Unidades:** ng/mL
- **Rango normal:** 2 – 20 ng/mL

b). Hormona del Crecimiento (GH):

- **Definición:** Nivel plasmático de hormona del crecimiento
- **Indicador:** Somatotropinemia
- **Dimensión:** Balance energético, Nivel de estrés
- **Escala:** Cuantitativa, Continua
- **Unidades:** ng/mL
- **Rango normal:** < 9 ng/mL

c) Factor de Crecimiento Similar a la Insulina – I (IGF-I):

- **Definición:** Nivel plasmático del factor de crecimiento similar a la insulina tipo – 1
- **Indicador:** Somatomedinemia-1
- **Dimensión:** Balance energético, Nivel de estrés
- **Escala:** Cuantitativa, Contínua
- **Unidades:** ng/mL
- **Rango normal:** 123 – 463 ng/mL

d). Hormona Luteinizante (LH):

- **Definición:** Nivel plasmático de hormona luteinizante
- **Indicador:** Luteotropinemia
- **Dimensión:** Función reproductiva
- **Escala:** Cuantitativa, Contínua
- **Unidades:** mUI/mL
- **Rango normal:** 5 – 100 mUI/mL

e). Estradiol (E2):

- **Definición:** Nivel plasmático de estradiol
- **Indicador:** Estradiolema
- **Dimensión:** Función reproductiva
- **Escala:** Cuantitativa, Contínua

- **Unidades:** pg/mL
- **Rango normal:** 20 – 200 pg/mL

f). Testosterona (TESTO):

- **Definición:** Nivel plasmático de testosterona
- **Indicador:** Testosteronemia
- **Dimensión:** Nivel de estrés
- **Escala:** Cuantitativa, Continua
- **Unidades:** ng/dL
- **Rango normal:** 15 – 70 ng/dL

g). Cortisol (CORT):

- **Definición:** Nivel plasmático de cortisol
- **Indicador:** Cortisolemia
- **Dimensión:** Nivel de estrés, Balance energético
- **Escala:** Cuantitativa, Continua
- **Unidades:** µg/dL
- **Rango normal:** 5 – 25 ng/mL

2.5. Antropométricas

a). Peso (PECO):

- **Definición conceptual:** Indicador global de la cantidad de materia corporal.
- **Indicador:** Peso
- **Dimensión evaluada:** Masa corporal
- **Escala de medición:** Cuantitativa, Contínua
- **Unidades de medida:** kg
- **Rango normal:** $\geq 48,5$ kg

b). Talla (ESTA):

- **Definición conceptual:** Altura máxima del individuo
- **Indicador:** Estatura
- **Dimensión evaluada:** Desarrollo longitudinal
- **Escala de medición:** Cuantitativa, Contínua
- **Unidades de medida:** cm
- **Rango normal:** ≥ 150 cm

c). Índice de Masa Corporal (IMC):

- **Definición conceptual:** Medida de asociación entre masa y altura corporales
- **Indicador:** Peso en relación a la talla
- **Dimensión evaluada:** Masa corporal
- **Escala de medición:** Cuantitativa, Continua
- **Unidades de medida:** Kg/ m²
- **Rango Normal:** 18,5 - 24,9 Kg/ m²

d). Grasa (GRAS):

- **Definición conceptual:** Cantidad de grasa corporal
- **Indicador:** Porcentaje de grasa
- **Dimensión evaluada:** Grasa corporal
- **Escala de medición:** Cuantitativa, Continua
- **Unidades de medida:** %
- **Rango Normal:** 9 – 27 %

2.6. De Ejercicio

a). Horas de Ejercicio (HOE) :

- **Definición:** Duración de los entrenamientos y/o competiciones
- **Indicador:** Tiempo
- **Dimensión:** Volumen de carga
- **Escala:** Cuantitativa, Contínua
- **Unidades:** Horas/ semana
- **Rango normal:** ≥ 10 horas/ semana

b). Kilometros Recorridos (KIR) :

- **Definición:** Unidades de desplazamiento
- **Indicador:** Distancia
- **Dimensión:** Volumen de carga
- **Escala:** Cuantitativa, Contínua
- **Unidades:** Kilómetros/ semana
- **Rango normal:** Variable

c). Zona de Ejercicio (ZOE):

- **Definición:** Área funcional definida en base al nivel de exigencia metabólica y el sistema energético predominante.
- **Indicadores:** Frecuencia cardíaca
- **Dimensión evaluada:** Intensidad del esfuerzo

- **Escala de medición:** Cuantitativa, Continua
- **Unidades de medida:** % FC_{máx} (lat/ min)
- **Rango normal:** < FC_{máx} individual (lat/min)

2.7. Ginecológicas

a). Menarquia (MENA)

- **Definición:** Inicio de los sangrados menstruales
- **Indicador:** Primera hemorragia vaginal
- **Dimensión:**
 - Balance energético
 - Nivel de estrés
 - Función reproductiva
- **Escala:** Cuantitativa, Continua
- **Unidades:** Edad (años)
- **Rango normal:** 8 – 16 años

b). Reglas (REA)

- **Definición:** Sangrado menstrual
- **Indicador:** Hemorragia vaginal
- **Dimensión:**
 - Balance energético
 - Nivel de estrés

- Función reproductiva
- **Escala:** Cuantitativa, Contínua
- **Unidades:** N° de reglas/ año
- **Rango normal:** 10 – 13 reglas/ año

c). Sangrados (DUSAN)

- **Definición:** Duración del sangrado menstrual
- **Indicador:** Tiempo de hemorragia vaginal
- **Dimensión:** Función reproductiva
- **Escala:** Cuantitativa, Contínua
- **Unidades:** N° días/ sangrado
- **Rango normal:** 2 – 6 días/ sangrado

9. Justificación del Estudio

La información buscada pretendía aportar un avance en el conocimiento científico sobre el impacto de diferentes deportes (natación, piragüismo, triatlón y atletismo) en la etiología de las alteraciones menstruales de distinto grado (polimenorrea, oligomenorrea, amenorrea) que se producen en mujeres sometidas a un importante estrés psico-físico en relación con los esfuerzos que caracterizan el alto nivel deportivo.

El estudio esperaba detectar diferencias en los efectos del ejercicio sobre los parámetros de composición corporal y las distintas hormonas, en función del grupo considerado, dada la diferente planificación y orientación de las cargas de entrenamiento/competición que siguió cada uno de los deportes a lo largo de la temporada.

La aplicación práctica pretendió la validación de las hormonas analizadas como marcadores indirectos de estrés psico-físico por ejercicio y de los desequilibrios entre la oferta y demanda energética a los que se atribuye el aumento de irregularidades menstruales asociadas al mismo, y así poder aplicar a tiempo, en el futuro, las oportunas medidas higiénico-dietéticas correctoras que eviten, o disminuyan al máximo, la incidencia de este tipo de trastornos. Por último, el estudio pretendió destacar la importancia de la intervención terapéutica precoz con la intención de minimizar las posibles consecuencias futuras de las alteraciones menstruales inducidas por el ejercicio como son: 1) la infertilidad por anovulación o defectos de la fase lútea, 2) la osteoporosis por desmineralización esquelética con disminución de la densidad de masa ósea, 3) el aumento de fracturas ante la aplicación de fuerzas durante el ejercicio o 4) el crecimiento endometrial anómalo, por efecto no compensado de los estrógenos sobre el endometrio, al disminuir los niveles de progesterona como consecuencia de los ciclos anovulatorios.

B. Sujetos Participantes

1. Población de Estudio

La población diana objeto de estudio fue el colectivo de mujeres deportistas de alto nivel.

2. Grupos de Estudio

Se contó con la participación total de 48 mujeres deportistas de élite, pertenecientes a 4 grupos deportivos diferentes y distribuidas como sigue a continuación:

- Nadadoras (NAD; n=24)
- Piragüistas (PIR; n=16)
- Triatletas (TRI; n=16)
- Atletas (AT; n=12)

A todas ellas se les evaluó inicialmente tras el regreso de su descanso vacacional, coincidiendo con el primer período de la temporada o período de transición (1º_TRANS), así como en cada uno de los 3 períodos que le siguen a continuación: 2º período o de entrenamiento genérico (2º_GEN), 3º período o de entrenamiento específico (3º_ESPEC) y 4º período o de competición (4º_COMP).

Para su incorporación al estudio, a todas las participantes se les explicó detalladamente, verbalmente y por escrito (ver anexos), el objetivo de la investigación así como los procedimientos a seguir y el desarrollo de la misma a lo largo de la temporada.

Al contar con un universo muestral que siguió planes de entrenamiento diferentes, específicos para su deporte, y bajo cuyo efecto se esperaba observar cambios en las distintas variables, medidas en 4 momentos diferentes de la temporada (diseño de medidas repetidas), fue necesario considerar como punto de referencia el estado basal de no alteración, o de mínimo cambio, que en nuestro caso identificamos con el inicio del período de transición (1º_TRAN) que sigue al descanso vacacional. Al cumplir esta condición, las deportistas pertenecientes a cada grupo sirvieron como controles o testigos de sí mismas, obviando así la necesidad de un grupo control adicional.

3. Criterios de Inclusión

Previamente a su inclusión en el estudio todas las participantes cumplieron los siguientes criterios de selección comunes a los 4 grupos deportivos:

- Tener 16 años de edad o más.
- Tener buen estado de salud previo, avalado mediante reconocimiento médico certificado.

- No padecer patología aguda o crónica alguna, especialmente de tipo endocrino y/o ginecológica.
- Haber tenido un mínimo de dos reglas consecutivas o tres alternas desde la menarquía.
- No estar tomando esteroides anticonceptivos en el momento de su incorporación al estudio.
- Pertenecer al grupo de deportistas incluídos en las listas de DAN (Deportistas de Alto Nivel), deportistas incluidos en el programa ADO (Ayuda al Deporte Olímpico) o deportistas de las correspondientes selecciones nacionales, en cualquiera de sus categorías y modalidades, que se preparan para participar en el calendario de competiciones nacional y/o internacional.
- Entrenar un mínimo de 10 horas semanales.
- Tener una experiencia competitiva mínima de 2 años consecutivos en el alto nivel.

4. Características Demográficas de la Muestra

Las principales características demográficas de las deportistas participantes, en el momento de su inclusión en el estudio, quedan recogidas a continuación.

	NAD (n=24)	PIR (n=16)	TRI (n=16)	AT (n=12)
Edad (años)	17,7±0,4	22±0,8	25,9±2,6	21,9±1,3
Peso (Kg)	61,1±2,4	67,8±1,5	53,5±1,6	56,0±1,8
Altura (cm)	174,1±0,7	171,6±1,5	162,2±3	166,5±1,9
IMC	20,8±0,3	23±0,3	20,4±0,5	20,1±0,3
Grasa (%)	17,2±0,4	18,1±1	14,8±1	14,7±0,5

Tabla 1: Características demográficas de los grupos deportivos. Valores expresados como media (X) ± error estándar de la media (EEM).

5. Método de Muestreo

Al ser una población de estudio muy selecta, la muestra intentó aglutinar el mayor número posible de participantes que, formando parte de los grupos deportivos seleccionados (muestreo probabilístico por conglomerados), aceptase participar en el estudio voluntariamente o previo consentimiento de su tutor, en caso de no tener la mayoría de edad en el momento de su inclusión. Así, la selección muestral tuvo un carácter aleatorio, pues cualquier sujeto perteneciente a los citados grupos podía entrar a formar parte del estudio; siempre y cuando cumpliera los criterios de inclusión fijados previamente.

Al contar con un número limitado de deportistas se trabajó hacia atrás, a partir del tamaño de la muestra, para estimar así la potencia del estudio a la hora de detectar el efecto buscado o bien el tamaño del efecto que se podría detectar con una potencia determinada. En general, se pretendió que el estudio tuviera una potencia del 80% o más para así poder detectar un tamaño razonable del efecto.

6. Abandono del Seguimiento

Al ser totalmente voluntaria la participación de las deportistas participantes en el estudio, estas podían causar baja por cualquiera de los siguientes motivos:

- Retirada voluntaria a petición de la interesada, comunicándolo con la debida antelación para no alterar el normal desarrollo de la investigación.
- Lesión o enfermedad que la mantuviese alejada del entrenamiento y/o competición por un período de tiempo igual o superior a 2 meses.
- Exclusión obligada de su pertenencia al grupo de élite.
- Falta de colaboración o constante incumplimiento de los requerimientos del protocolo.

C. Materiales Utilizados

1. Material Antropométrico

1.1. Báscula

Báscula marca DETECTO (*Lafayette®*, *Indiana, USA*) con precisión de 200 g e intervalo de medidas entre 0.0 y 150.0 kg. Previamente a cada medición se realizó un ajuste del cero así como las oportunas calibraciones periódicas de la báscula.

1.2. Tallímetro

Tallímetro de cremallera (*Holtain®*, *Crymych, UK*) con cursor deslizante y plano horizontal (Plano de *Frankfort*) para contactar con la parte superior de la cabeza (vértex) y cuyo rango de medida abarca de 63 a 213 cm con un error de medida de $\pm 0,1$ mm. Se calibró periódicamente, con una cinta métrica metálica e inextensible, comprobando la distancia entre la horizontal y diferentes niveles del cursor deslizante.

1.3. Plicómetro

Compás de pliegues cutáneos (*Holtain®*, *Indiana, USA*) con rango de medida de 0 a 48 mm y precisión de $\pm 0,2$ mm, cuyas ramas ejercen una presión constante de 10 mg/mm² independientemente de grado de apertura de las mismas.

1.4. Cinta Métrica

Cinta retráctil flexible de fibra de vidrio (*Lafayette®*, *Crymych*, *UK*) con rango de medidas de 0 a 180 cm. y precisión ± 1 mm. Para comprobar su inextensibilidad la cinta se calibró frente a una cinta metálica previamente a cada medición.

1.5. Calibre de Pequeños Diámetros

Calibre de corredera deslizante y graduado tipo *Vernier* (*Lafayette®*, *Crymych*, *UK*) con una profundidad de sus ramas de 50 mm., rango de medidas de 0 a 250 mm. y precisión ± 1 mm.

1.6. Material Auxiliar

Además del material antropométrico estrictamente necesario se contó con el siguiente material complementario:

- Banco de madera de altura conocida para facilitar la toma de diferentes medidas
- Lápiz dermatográfico para señalar los puntos anatómicos y marcas de referencia

2. Material de Laboratorio

- Tubos de ensayo de polipropileno de 12 x 75 mm
- Gradillas para colocación de los tubos
- “Kits” comerciales, para cada hormona analizada, conteniendo:
 - Hormonas específicas marcadas con ^{125}I
 - Tubos de ensayo recubiertos de anticuerpo específico
 - Calibradores específicos
- Micropipetas de precisión (50 μL) con puntas desechables
- Pipeta semiautomática (100 μL ; 500 μL ; 2 mL)
- Mezclador tipo vórtex
- Agitador horizontal
- Sistema de aspiración
- Rack de decantación
- Contador gamma calibrado para ^{125}I

3. Material Informático

- Ordenador Asus S550C con procesador Intel Core i5–3337U a 1.8 GHz.
- Impresora Brother – 1400 HL.
- Procesador de textos Word 2013 (Microsoft) para la redacción del texto.
- Hojas de cálculo Excel 2013 (Microsoft) para el diseño de las tablas y gráficos.
- Programa estadístico IBM – SPSS v22.0 para el procesamiento estadístico de los datos.

4. Material Fungible y Accesorio

Se contó con todo el material fungible y accesorio necesario para el correcto funcionamiento de los equipos de laboratorio, la extracción de las muestras de sangre y análisis de las mismas, así como para la elaboración de resultados y redacción del escrito final.

D. Personal Investigador

1. Valoraciones Antropométricas

La toma de medidas antropométricas fue realizada por el personal del servicio de antropometría del Centro de Medicina y Ciencias del Deporte (CARYCD) del Consejo Superior de Deportes (CSD). Posteriormente, previa solicitud del permiso correspondiente al Director Médico de la instalación, este servicio nos proporcionó los datos obtenidos a partir del análisis de la composición corporal de las deportistas participantes en el estudio.

2. Extracciones de Sangre

La obtención de la mayoría de las muestras sanguíneas fue realizada por el personal del laboratorio de análisis clínicos del Centro de Medicina y Ciencias del Deporte (CARYCD) del Consejo Superior de Deportes (CSD). Posteriormente, previa solicitud del permiso correspondiente al Director Médico de la instalación, se nos proporcionó una fracción del plasma obtenido a partir de las citadas extracciones para poder realizar las correspondientes determinaciones hormonales.

Parte de la toma de muestras sanguíneas fue realizada por el personal del Laboratorio de Endocrinología Experimental del Departamento de Fisiología Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) respetando la misma técnica,

condiciones de extracción y procesamiento de muestras que el laboratorio del CARYCD.

3. Determinaciones Hormonales

El análisis hormonal de las muestras fué realizado por el personal del Laboratorio de Endocrinología Experimental del Departamento de Fisiología Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (UCM).

4. Programación de los Entrenamientos

La periodización y distribución de las cargas de entrenamiento y competiciones fué planificada por los correspondientes entrenadores responsables de la preparación de cada uno de los grupos deportivos participantes en el estudio. Posteriormente, previa solicitud, nos proporcionaron los datos necesarios para poder cuantificar las cargas de ejercicio en cada una de los períodos en los que se dividía la temporada.

E. Protocolo de Estudio

Para asegurar en todo momento la calidad en la recogida de la información y toma de muestras el investigador principal comunicó regularmente con los médicos y entrenadores implicados en el estudio para valorar el desarrollo del mismo y el correcto cumplimiento del protocolo.

El protocolo general del estudio queda detallado a continuación:

1. Reconocimiento Médico

Efectuado previamente a la visita de inclusión y realizado por los servicios médicos del Centro de Medicina y Ciencias del Deporte (CARYCD) del Consejo Superior de Deportes (CSD), coincidiendo con la fecha de reconocimiento médico de comienzo de temporada, previsto por los servicios médicos de las correspondientes federaciones deportivas (ver anexo).

2. Esquema de Visitas y Valoraciones

Sin menoscabo de la autonomía del investigador principal, para comunicar libremente con las deportistas participantes, el diseño del estudio constó de una visita de inclusión inicial y de 4 valoraciones programadas a lo largo de la temporada.

2.1. Visita de Inclusión

Se consideró como día 0 y fecha oficial de comienzo del estudio. Las deportistas se incorporaron al estudio en base a los criterios de inclusión establecidos en el apartado correspondiente.

Se cumplimentó el correspondiente cuestionario de salud (ver anexo) anotando detalladamente toda la información respecto a los antecedentes endocrino-ginecológicos, especialmente en lo referente a las posibles alteraciones menstruales ligadas a su práctica deportiva, así como sobre sus hábitos higiénico-dietéticos generales y específicos.

A cada una de las deportistas se les proporcionó un cuaderno de recogida de datos (ver anexo) en el cual debían registrar cualquier incidencia que afectase a su período menstrual y la aparición de cualquier enfermedad o trastorno de salud que surgiera sobre la marcha del estudio. También debían anotar sus hábitos nutricionales a lo largo de la semana previa a cada una de las fechas de extracción para así poder estimar su balance energético-nutricional en el momento de la toma de muestras.

Todas las participantes se comprometieron, verbalmente y por escrito (ver anexo), a comunicar regularmente con el investigador principal así como con los médicos y entrenadores de su correspondiente federación deportiva a fin de notificar cualquier incidencia que afectase el normal desarrollo del estudio.

Finalmente fueron emplazadas para la realización de la primera valoración antropométrica y la primera extracción de sangre (primera valoración) a partir de las cuales se procedería a analizar, respectivamente, la composición corporal y las hormonas especificadas en el apartado correspondiente.

2.2. Valoraciones de Seguimiento

Excepto en la visita de inclusión inicial, considerada como comienzo del estudio (día 0), en las 4 valoraciones que siguieron a continuación se valoró la composición corporal de las deportistas participantes así como también se les realizó una extracción de sangre para obtener las determinaciones hormonales especificadas en el apartado correspondiente. Asimismo se registró cualquier incidencia que hubiese afectado al ciclo menstrual de las participantes o la aparición de cualquier enfermedad o trastorno de salud en el período de tiempo considerado. Por último, se efectuó un registro de actividades cuantificadas en base al tipo y características de las mismas para poder estimar la intensidad de trabajo de la forma más sencilla y fiel posible.

2.2.1. Primera Valoración – Período de Transición

Se realizó coincidiendo con el período de transición (1º_TRANS), caracterizado por la incorporación a los entrenamientos tras un descanso vacacional de 2 – 3 semanas, con total ausencia de cargas de entrenamiento.

2.2.2. Segunda Valoración – Período de Entrenamiento Genérico

Se realizó coincidiendo con el período de entrenamiento genérico (2º_GEN) que sigue al período de transición. Este momento de la temporada se caracteriza por la incorporación progresiva de cargas de entrenamiento tras las adaptaciones conseguidas inicialmente.

2.2.3. Tercera Valoración – Período de Entrenamiento Específico

Se realizó coincidiendo con el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC) que sigue al período de entrenamiento genérico. Este momento de la temporada se caracteriza por la suma de cargas de entrenamiento acumuladas tras los períodos de transición y genérico.

2.2.4. Cuarta Valoración – Período de Competición

Se realizó coincidiendo con la actividad competitiva más intensa de la temporada (período competitivo, 4º_COMP). Este período se caracteriza por la suma de cargas de entrenamiento acumuladas tras los períodos de transición, genérico, específico y las primeras competiciones (pre-competición) que, en nuestro caso, se desarrollan entre las últimas semanas del período de entrenamiento específico y las primeras del período de competición.

F. Métodos de Estudio

1. Análisis de la Composición Corporal

En cada uno de los 4 períodos considerados se efectuó la toma de datos antropométricos por la mañana en ayunas, entre las 8 – 10 h a.m., previo descanso deportivo mínimo de 12 horas tras el último entrenamiento.

Todos los registros fueron efectuados por el mismo evaluador para evitar la variabilidad interobservador y siguiendo las directrices de la Sociedad Internacional de Avances en Cineantropometría (ISAK) que sigue el Grupo Español de Cineantropometría (GREC).

Las variables que se midieron en el análisis se detallan a continuación.

1.1. Peso

El peso de cada deportista se registró mediante una báscula de precisión marca DETECTO (Lafayette®, Indiana, USA), correctamente calibrada antes de cada medición, siguiendo las directrices del Grupo Español de Cineantropometría (GREC).

1.2. Talla

La talla de cada deportista se registró mediante un tallímetro de cremallera, con plano horizontal para la cabeza (Holtain®, Crymych, UK) y correctamente calibrado antes de cada medición, siguiendo las directrices del Grupo Español de Cineantropometría (GREC).

1.3. Porcentaje de Grasa

La toma de pliegues cutáneos de cada deportista se efectuó con un plicómetro (Holtain®, Indiana, USA), correctamente calibrado antes de cada medición, siguiendo las directrices del Grupo Español de Cineantropometría (GREC).

El porcentaje de grasa corporal se estimó aplicando la fórmula de Faulkner (1985) a partir de las medidas obtenidas.

$$\% \text{ Grasa Corporal} = (\sum 4P \times 0,153) + 5,783$$

donde $\sum 4P$ representa la suma (en mm.) de los pliegues cutáneos subescapular, tricipital, abdominal y suprailíaco obtenidos según la técnica descrita por el Grupo Español de Cineantropometría (GREC) (*Aragónés y cols., 1993*).

2. Determinaciones Hormonales

Se efectuaron a partir de las muestras de sangre obtenidas en cada una de las valoraciones. Las fechas de extracción se comunicaron con la debida antelación a los servicios médicos federativos responsables así como a las deportistas participantes. Cuando las fechas coincidían con las previstas en nuestro protocolo, las extracciones de sangre se realizaron con objeto del reconocimiento médico previsto por los servicios médicos federativos.

2.1. Protocolo de Extracción y Toma de Muestras

Cada una de las participantes se trasladó al laboratorio de extracción entre las 8,00 – 10,00 h a.m., en ayunas y previo descanso mínimo de 12 horas tras el último entrenamiento o competición. Mediante punción venosa antecubital, y tras reposo aproximado de 10 minutos en posición de decúbito, se extrajeron 5 mL de sangre a cada deportista en cada una de las valoraciones del estudio.

2.2. Procesamiento de Muestras

La sangre recolectada se recogió en tubos de ensayo que contenían heparina al 2% (Labs. LEO®) como anticoagulante. Previo sellado de los tubos con Parafilm® se procedió al mezclado mediante inversión, dejándolos seguidamente en reposo en una gradilla para proceder a continuación a su centrifugado a 3000 rpm durante 15 min. Tras obtener el

plasma resultante este se repartió en dos fracciones alícuotas recogidas en tubos colectores que, tras el etiquetado identificativo, se congelaron a -20°C hasta el momento de su procesamiento.

A partir de las muestras de plasma obtenidas en cada valoración se midieron, las concentraciones plasmáticas de las siguientes hormonas:

- Leptina
- Prolactina
- GH
- IGF-1
- LH
- β -estradiol
- Testosterona total
- Cortisol

Los niveles plasmáticos de todas las hormonas se determinaron mediante “kits” hormonales específicos, empleando la técnica del radioinmunoanálisis (RIA) o del análisis inmunoradiométrico (IRMA), en función del tipo de hormona a analizar.

2.3. Métodos Analíticos

2.3.1. Radioinmunoanálisis (RIA)

El método del radioinmunoanálisis (RIA) fue desarrollado hace 45 años, por *Berson & Yallow*, para determinar la concentración de insulina en el plasma sanguíneo. Originalmente se utilizó, casi en exclusiva, para valoraciones hormonales, si bien en la actualidad se emplea para detectar y cuantificar diferentes sustancias que puedan encontrarse en el plasma a muy baja concentración. Se caracteriza por su elevada sensibilidad y especificidad que permite detectar concentraciones plasmáticas del orden de picogramos ($1 \text{ pg} = 10^{-12} \text{ g}$).

El principio fundamental del RIA se basa en la competición que se establece entre dos sustancias antigénicas (Ag) idénticas entre sí, de las cuales una está marcada radiactivamente (Ag^*), para unirse a un anticuerpo (Ac) específico. Si la cantidad de Ac es insuficiente para unirse a todo el Ag, tanto marcado como no marcado, se establece una competición entre ambos regida por la ley de acción de masas. La concentración de $\text{Ag}^*\text{-Ac}$ será inversamente proporcional a la concentración de Ag, es decir, cuanto mayor sea la cantidad de Ag mayor será la formación del complejo Ag-Ac, en detrimento de la concentración $\text{Ag}^*\text{-Ac}$. Si mantenemos constantes las cantidades de Ag^* y de Ac y añadimos cantidades conocidas y crecientes de Ag, obtenemos una curva

patrón o estándar en la que fácilmente se puede cuantificar la cantidad de Ag contenida en las muestras problema.

El Laboratorio de Endocrinología Experimental, perteneciente al Departamento de Fisiología Humana de la Facultad de Medicina, tiene gran experiencia en la realización de RIAs, puestos a punto y validados desde hace muchos años. Asimismo, en esta Facultad existe una Instalación Radiactiva Central que posee laboratorios, especialmente diseñados para el uso de isótopos radiactivos, que además tienen contadores de radiación para la lectura de las muestras.

El esquema básico de realización del RIA se describe a continuación, sin embargo, cada RIA específico tuvo sus particularidades en función del tipo de hormona a estudiar, según se detalla en las correspondientes instrucciones del kit de análisis.

En todos los casos las muestras problema se pipetearon por duplicado, excepto cada uno de los puntos de la curva patrón (tubos AT, N y B₀) que se hacen por triplicado. Los tubos AT sólo contenían hormona marcada, los N la hormona marcada y la suspensión utilizada en el proceso de separación, y los B₀ lo mismo que los tubos N pero además el anticuerpo específico. Una vez pipeteadas las muestras y la curva patrón, se añadió el anticuerpo específico a todos los tubos, salvo a los N y AT. Seguidamente se preincubó durante un período de tiempo variable según el RIA específico. Transcurrida esta fase, se añadió la misma cantidad de hormona

marcada a cada tubo y se aplicó a todos ellos las condiciones de tiempo, temperatura e incubación específicos correspondientes a cada RIA. A continuación, se procedió a la separación del complejo hormona-anticuerpo de la hormona libre. El reactivo utilizado para esto se añadió a todos los tubos, excepto a los tubos AT. Tras la incubación y posterior centrifugado, se aspiró el sobrenadante y se valoró el precipitado, correspondiente al complejo hormona-anticuerpo, en un contador de radiactividad gamma (*1470 Automatic Gamma Counter. Wallac, WizardTM*). El contador utilizado, disponía de un programa informático capaz de calcular el porcentaje de unión de cada muestra y los puntos de la curva patrón, con lo cual determinó la concentración de hormona.

Los distintos kits específicos de RIA proporcionaron todos los reactivos necesarios para la prueba (solución tampón, estándares para la curva patrón, hormona marcada radiactivamente con ^{125}I , anticuerpo específico y segundo anticuerpo para el proceso de separación). Para el análisis de las muestras se utilizó una pequeña cantidad de plasma, variable según la hormona a analizar, encontrándose siempre la concentración de las mismas dentro del rango de la curva patrón. Las pruebas se realizaron de acuerdo a las instrucciones especificadas en el manual del kit correspondiente, observándose diferencias en la sensibilidad, variación intra e intraensayo, en función de la hormona considerada.

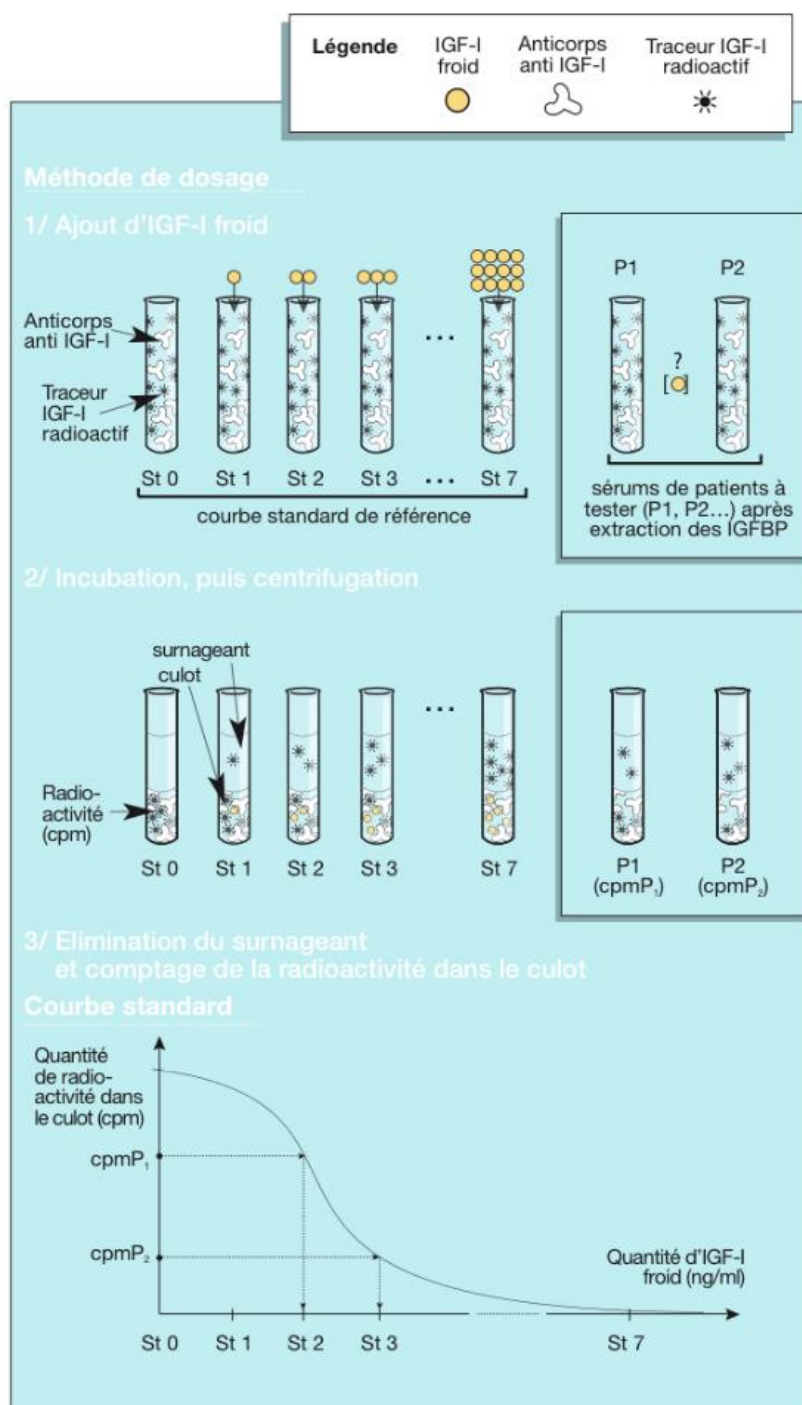


Figura 14: Procedimiento de realización del radioinmunoanálisis (RIA).

2.3.1.1. RIA de LEP

La concentración plasmática de LEP se midió por la técnica del RIA, utilizando un kit comercial (*LINCO Research®*, St. Charles, Missouri - USA). El análisis se realizó siguiendo estrictamente las instrucciones descritas en el manual incluido en el kit. Según los datos suministrados en el manual, el rango de concentraciones de la curva patrón fue de 4,9 – 25,6 ng/mL, la especificidad del 100%, la sensibilidad de 0,5 ng/ml, el coeficiente de variación intra-ensayo de 3,4 a 8,3% y el coeficiente de variación inter-ensayo de 3,6 a 6,2%.

2.3.1.2. RIA de CORT

La concentración plasmática de CORT se midió por la técnica del RIA, utilizando un kit comercial (*DPC – Diagnostic Products Corporation®*, LA, CA - USA). El análisis se realizó siguiendo estrictamente las instrucciones descritas en el manual incluido en el kit. Según los datos suministrados en el manual, el rango de concentraciones de la curva patrón fue de 1 – 50 µg/dL, la especificidad del 100%, la sensibilidad de 0,2 µg/dL, el coeficientes de variación intra-ensayo de 3 a 5,1 % y el coeficiente de variación inter-ensayo de 4 a 6,4%.

2.3.1.3. RIA de TESTO

La concentración plasmática de TESTO se midió por la técnica del RIA, utilizando un kit comercial (*DPC–Diagnostic Products*

Corporation[®],LA,CA-USA). El análisis se realizó siguiendo estrictamente las instrucciones descritas en el manual incluido en el kit. Según los datos suministrados en el manual, el rango de concentraciones de la curva patrón fue de 20–1600 ng/dL, la especificidad del 100%, la sensibilidad de 4 ng /dL, el coeficientes de variación intra-ensayo de 4,7 a 10,8 % y el coeficiente de variación inter-ensayo de 5,9 a 12 %.

2.3.1.4. RIA de E2

La concentración plasmática de E2 se midió por la técnica del RIA, utilizando un kit comercial (*DPC–Diagnostic Products Corporation*[®],LA,CA-USA). El análisis se realizó siguiendo estrictamente las instrucciones descritas en el manual incluido en el kit. Según los datos suministrados en el manual, el rango de concentraciones de la curva patrón fue de 20–3600 pg/mL, la especificidad del 100%, la sensibilidad de 8 pg /mL, el coeficiente de variación intra-ensayo de 4 a 7 % y el coeficiente de variación inter-ensayo de 4,2 a 8,1%.

2.3.2. Análisis Inmuno – Radiométrico (IRMA):

El IRMA es un análisis de tipo no competitivo utilizado en la cuantificación de antígenos de alto peso molecular que presentan varios determinantes antigénicos o epítopes. A diferencia del RIA, el IRMA no puede emplearse en la determinación de moléculas pequeñas que poseen baja capacidad antigénica como, por ejemplo, las hormonas esteroideas(ver

tabla x). Este ensayo requiere de dos Acs específicos, mono ó policlonales, dirigidos contra epítopes diferentes del Ag. Ambos Acs deben encontrarse a elevada concentración. Uno de estos Ac se adsorbe a una fase sólida y el otro Ac se marca radiactivamente, (generalmente con ^{125}I). Tras el período de incubación, se forman complejos de Ac adsorbido a la fase sólida-Ag presente en la muestra-Ac marcado radiactivamente. Seguidamente se procede al lavado y se determina la radiactividad en un contador de centelleo líquido. La radiactividad obtenida es directamente proporcional a la concentración de Ag presente en las muestras a dosar.

A excepción de la leptina y las hormonas esteroides (cortisol, testosterona y estradiol), que fueron analizadas por RIA, el resto de las determinaciones hormonales del estudio se realizaron mediante kits comerciales específicos de IRMA que proporcionaron todos los reactivos necesarios para la prueba (solución tampón, estándares para la curva patrón, hormona marcada radiactivamente con ^{125}I , anticuerpo específico y segundo anticuerpo para el proceso de separación). Al igual que sucedió con los RIAs, para el análisis de las muestras se utilizó una pequeña cantidad de plasma, variable según la hormona a analizar, encontrándose siempre la concentración de las mismas dentro del rango de la curva patrón. Las pruebas se realizaron de acuerdo a las instrucciones especificadas en el manual del kit correspondiente, observándose diferencias en la sensibilidad y en la variación intra e interensayo, en función de la hormona considerada.

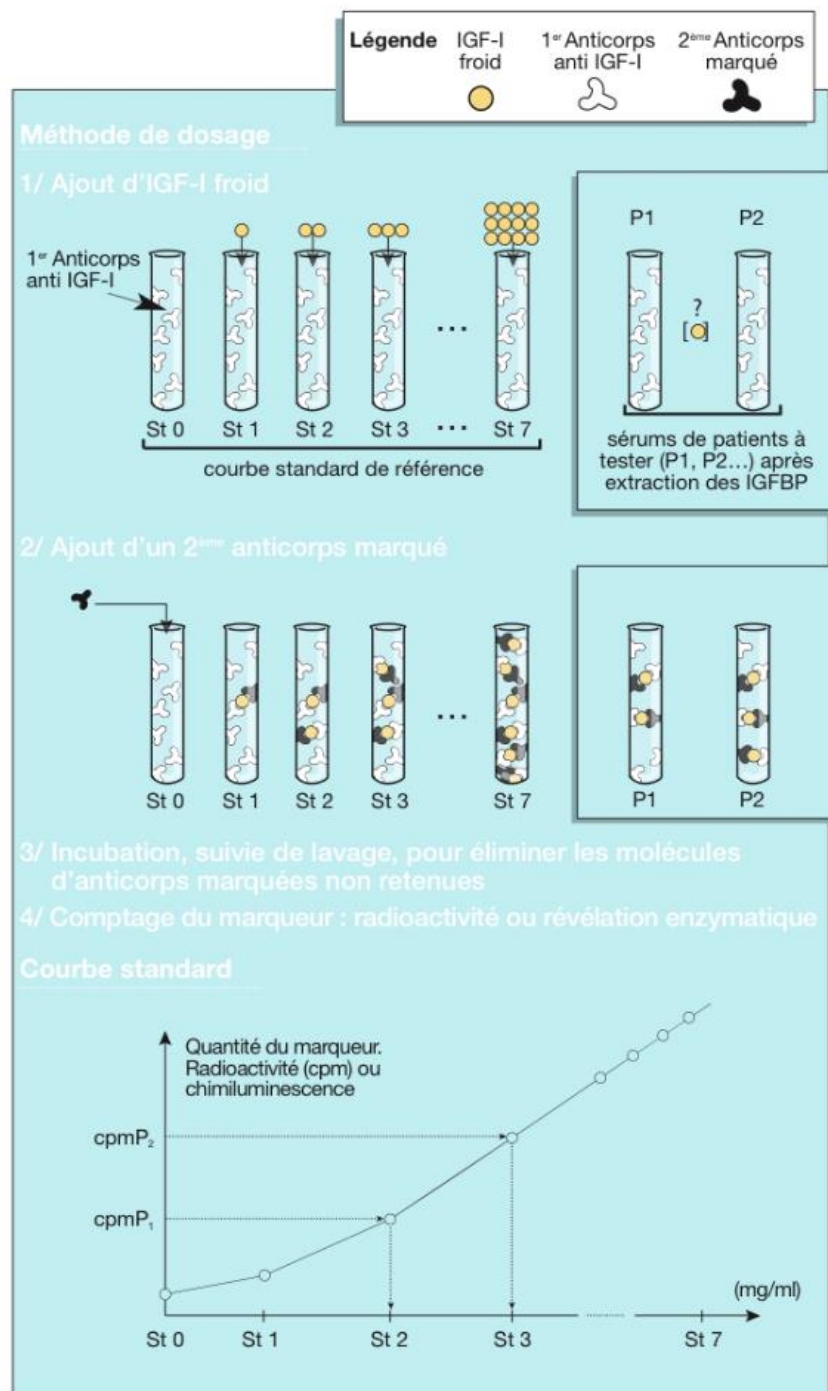


Figura 15: Procedimiento de realización del ensayo inmunoradiométrico (IRMA).

2.3.2.1. IRMA de PRL

La concentración plasmática de PRL se midió por la técnica del IRMA, utilizando un kit comercial (*DSL – Diagnostic Systems Laboratories Inc. – Texas, USA®*). El análisis se realizó siguiendo estrictamente las instrucciones descritas en el manual incluido en el kit. Según los datos suministrados en el manual, el rango de concentraciones de la curva patrón fue de 3,2 a 94,4 ng/ml, la especificidad del 100 %, la sensibilidad de 0,1 ng/ml, el coeficiente de variación intra-ensayo de 1,7 a 4,4 % y el coeficiente de variación inter-ensayo de 4,6 % y 11,2 %.

2.3.2.2. IRMA de LH

La concentración plasmática de LH se midió por la técnica del IRMA, utilizando un kit comercial (*DSL – Diagnostic Systems Laboratories Inc. – Texas, USA®*). El análisis se realizó siguiendo estrictamente las instrucciones descritas en el manual incluido en el kit. Según los datos suministrados en el manual, el rango de concentraciones de la curva patrón fue de 1,9 a 89,4 mUI/ml, la especificidad del 100 %, la sensibilidad de 0,12 mUI/ml, el coeficiente de variación intra-ensayo de 4,8 a 8,9 % y el coeficiente de variación inter-ensayo de 6,8 a 8,9 %.

2.3.3.3. IRMA de GH

La concentración plasmática de GH se midió por la técnica del IRMA, utilizando un kit comercial (*DSL – Diagnostic Systems Laboratories Inc. –*

Texas, USA®). El análisis se realizó siguiendo estrictamente las instrucciones descritas en el manual incluido en el kit. Según los datos suministrados en el manual, el rango de concentraciones de la curva patrón fué de 0,1 a 18,9 ng/ml, la especificidad del 100 %, la sensibilidad de 0,01 ng/ml, el coeficiente de variación intra-ensayo de 3,1 a 5,4 % y el coeficiente de variación inter-ensayo de 5,9 a 11,5 %.

2.3.3.4. IRMA de IGF-1

La concentración plasmática de IGF se midió por la técnica del IRMA, utilizando un kit comercial (*DSL – Diagnostic Systems Laboratories Inc. – Texas, USA®*). El análisis se realizó siguiendo estrictamente las instrucciones descritas en el manual incluido en el kit. Según los datos suministrados en el manual, el rango de concentraciones de la curva patrón fue de 0,15 a 20 ng/ml, la especificidad del 100 %, la sensibilidad de 0,03 ng/ml, el coeficiente de variación intra-ensayo de 3,3 a 10,3 % y el coeficiente de variación inter-ensayo de 3,6 % y 10,7 %.

3. Cuantificación del Nivel de Esfuerzo

Coincidiendo con la fecha de las correspondientes valoraciones se solicitaron, a los respectivos entrenadores, los datos exactos relativos a la programación del entrenamiento que seguían sus deportistas en dicho momento de la temporada. Se dispuso así de los datos específicos

referentes al volumen e intensidad de las cargas de ejercicio aplicadas a cada uno de los grupos deportivos participantes en el estudio.

La intensidad del ejercicio se definió en base al kilometraje realizado a baja, media, alta o muy alta intensidad. Para definir estas intensidades partimos del modelo trifásico de *Skinner & McLellan (1980)* que distingue tres fases de esfuerzo basándose en la exigencia metabólica requerida para realizar el mismo:

- **Fase I:** por debajo del umbral aeróbico (UA).
- **Fase II:** entre el umbral aeróbico y anaeróbico (transición aeróbica-anaeróbica).
- **Fase III:** por encima del umbral anaeróbico (UAN).

Para ser más precisos en la definición de las intensidades de trabajo, combinamos las fases de *Skinner & McLellan (1980)* con los niveles de entrenamiento propuestos por *García-Verdugo (2007)* para terminar diferenciando, a efectos prácticos, 4 zonas de esfuerzo en función de la exigencia metabólica requerida para su ejecución, cada una de las cuales comprende, a su vez, las zonas intermedias de entrenamiento con sus respectivos límites (ver **Figura 16**).

Esfuerzo ligero o de baja intensidad (Zona I):

- Hasta el umbral aeróbico (UA).
- A frecuencias cardíacas inferiores al 60 % de la FC_{máx} (por debajo de 140 ± 5 lpm)
- Con niveles de lactato entre 1,5 – 2,5 mmol
- Comprende las zonas de entrenamiento aeróbico regenerativo (A0) y aeróbico extensivo (A1).

Esfuerzo moderado o de media intensidad (Zona II):

- En la transición aeróbica-anaeróbica que se extiende desde el umbral aeróbico (UA) hasta el umbral anaeróbico (UAN).
- A frecuencias cardíacas de trabajo entre el 60 – 75% de la FC_{máx} (aprox. 140 – 160 lpm).
- Con niveles de lactato entre 2,5 – 4 mmol.
- Comprende las zonas de entrenamiento aeróbico medio (A2) y aeróbico intensivo (A3).

Esfuerzo intenso o de alta intensidad (Zona III):

- En la zona que se extiende desde el umbral anaeróbico hasta el consumo máximo de oxígeno (VO₂_{máx}) o potencia aeróbica máxima (PAM).
- A frecuencias cardíacas de trabajo entre el 75 – 85% de la FC_{máx} (aprox. 160 – 180 lpm).

- Con niveles de lactato comprendidos entre 4 – 12 mmol.
- Comprende la zona mixta de entrenamiento y la zona láctica

Esfuerzo muy intenso o de muy alta intensidad (Zona IV):

- Por encima del consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) o potencia aeróbica máxima (PAM).
- A frecuencias cardíacas de trabajo superiores al 85% de la FC (por encima de 180 ± 5 lpm).
- Con niveles de lactato comprendidos entre 12 – 20 mmol (o más).
- Comprende las zonas de entrenamiento láctico extensivo (L2) y aláctico-láctico (ALA).

La elección de los límites de FC correspondiente a cada una de las 4 categorías se basó en los valores medios de FC correspondientes a los umbrales aeróbico y anaeróbico, respectivamente, obtenidos a partir de las pruebas de esfuerzo realizadas a las deportistas en la unidad de valoración cardio-respiratoria del CARYCD; no obstante, la totalidad de las participantes estaban acostumbradas a monitorizar diariamente su FC durante los entrenamientos, bien de forma manual o mediante la utilización de un monitor de frecuencia cardíaca (pulsómetro), lo que permitió definir de forma individualizada la intensidad de esfuerzo soportada por cada participante.

Frecuencia cardiaca p/m		VO2 ml/kg/min	6	135	ALÁCTICA - LÁCTICA	POTENCIA DEL EJERCICIO	POTENCIA ALÁCTICA - LÁCTICA														
			22	114	LÁCTICA INTENSIVA		POTENCIA LÁCTICA MAXIMA														
200 195 190	75	7	95	MIXTA	LÁCTICA EXTENSIVA		ZONA LÁCTICA	CONSUMO MAXIMO DE OXIGENO													
									4	86	AERÓBICA INTENSIVA										
												3	60	AERÓBICA EXTENSIVA							
185 180 175 170 165 160 155 150 145 140 135 130 125 120 115	65	4	86	AERÓBICA INTENSIVA	AERÓBICA EXTENSIVA		ZONA MIXTA	UMBRAL ANAERÓBICO													
									55	3	60	AERÓBICA EXTENSIVA									
													45	2	50						
																Lactacidemia mmol/l	P.M.I %	AERÓBICA REGENERATIVA			
																			ZONA AERÓBICA	UMBRAL AERÓBICO	
						ZONA REGENERATIVA															

G. Análisis Estadístico

Para el procesamiento estadístico de los datos se empleó el programa informático IBM–SPSS v22.

Previamente al análisis se revisaron todos los datos del estudio para detectar la presencia de valores atípicos (“*outliers*”) que, por exceso o por defecto, pudieran alterar los resultados del mismo. Asimismo se cuantificó el número de datos perdidos para determinar en que medida su ausencia podría influir en los resultados del análisis estadístico posterior, y en base a ello decidir sobre la pertinencia de su reemplazamiento o exclusión definitiva del conjunto de datos; siempre y cuando esto no influyera significativamente en la potencia estadística final del estudio.

Se realizó el análisis descriptivo ($X \pm EEM$) de todas las variables estudiadas, en cada una de las participantes, de cada grupo deportivo y en cada uno de los períodos de entrenamiento considerados.

Se aplicaron los test de *Kolmogorof–Smirnov (K-S)* y *Shapiro-Wilk (S-W)* para comprobar si la distribución de frecuencias de las variables estudiadas se ajustaba a una curva de distribución normal.

Se determinó la homogeneidad de varianzas (homocedasticidad), mediante el test de *Levene*, para confirmar si procedía aplicar el ANOVA como método de análisis, o bien los tests de *Kruskall – Wallis* (estudio transversal) y de *Friedman* (estudio longitudinal), como equivalentes no

paramétricos, en caso de confirmarse la existencia de varianzas no homogéneas.

Mediante el test de ANOVA, se compararon los valores medios de las variables estudiadas, expresando todos los datos como $X \pm EEM$ y utilizando siempre un intervalo de confianza del 95% ($\alpha = 0.05$). Cuando se encontraban diferencias significativas ($p < 0.05$) entre las variables analizadas, se aplicó el test *post-hoc* de *Bonferroni* para establecer comparaciones múltiples por parejas y poder así determinar exactamente las medias que diferían.

En los casos que se utilizaron los test de *Kruskall – Wallis* y de *Friedman*, por no asumirse la normalidad de los datos y/o la homogeneidad de varianzas, las diferencias encontradas se identificaron a posteriori mediante el test de *Wilcoxon* para muestras no paramétricas.

Cuando la distribución de frecuencias de las distintas variables se ajustaba a una distribución normal, se determinó la existencia de asociaciones entre ellas mediante el cálculo del coeficiente de correlación de *Pearson* (r), para un nivel de significación de 0.05. En los casos en que las variables no se ajustaban a una distribución normal, se optó por el test de *Spearman* como alternativa para determinar la correlación entre variables.

Finalmente, dado el carácter politómico de la variable dependiente (alteración menstrual), empleamos la regresión logística multinomial (RLM) para explicar la aparición de alteraciones menstruales (efecto buscado) en función del grupo deportivo de pertenencia (causa responsable), modulado por el resto de variables (modificadoras del efecto).

IV. Resultados

A. Ginecológicos

1. Edad de la Menarquia (MENA)

La edad de la primera menstruación o menarquia, en cada uno de los grupos de estudio, aparece recogida a continuación.

Edad	NAD (n =24)	PIR (n = 16)	TRI (n = 16)	AT (n = 12)
MENARQUIA (años)	13,7 ± 0,2	12,9 ± 0,2	13,1 ± 0,2	12,6 ± 0,3

Tabla 2: Edad de la menarquia de cada grupo deportivo (valores expresados como $X \pm EEM$).

2. Regularidad Menstrual (ALT_MENS)

2.1. Nadadoras (NAD)

La regularidad menstrual en nadadoras, a lo largo de la temporada, aparece recogida a continuación.

NAD (n= 24)	1°_TRANS	2°_GEN	3°_ESPEC	4°_COMP
EUMENORREA (10 – 13 reglas/año)	13 (54,5 %)	12 (50 %)	4 (15,9 %)	-
POLIMENORREA (> 13 reglas/año)	1 (4,5 %)	2 (9,1 %)	3 (11,4 %)	3 (11,4 %)
OLIGOMENORREA (6 – 9 reglas/año)	3 (13,6 %)	3 (13,6 %)	10 (45,5 %)	14 (61,4 %)
AMENORREA (< 6 reglas/año)	7 (27,3 %)	7 (27,3 %)	7 (27,3 %)	7 (27,3 %)

Tabla 3: Regularidad menstrual en nadadoras a lo largo de la temporada.

2.2. Piragüistas (PIR)

La regularidad menstrual en piragüistas, a lo largo de la temporada, aparece recogida a continuación.

PIR (n= 16)	1º_TRANS	2º_GEN	3º_ESPEC	4º_COMP
EUMENORREA (10 – 13 reglas/año)	16 (100 %)	16 (100 %)	6 (37,5 %)	-
POLIMENORREA (> 13 reglas/año)	-	-	-	-
OLIGOMENORREA (6 – 9 reglas/año)	-	-	10 (62,5 %)	16 (100 %)
AMENORREA (< 6 reglas/año)	-	-	-	-

Tabla 4: Regularidad menstrual en piragüistas a lo largo de la temporada.

2.3. Triatletas (TRI)

La regularidad menstrual en triatletas, a lo largo de la temporada, aparece recogida a continuación.

TRI (n= 16)	1º_TRANS	2º_GEN	3º_ESPEC	4º_COMP
EUMENORREA (10 – 13 reglas/año)	7 (44 %)	15 (96 %)	14 (92 %)	2 (8 %)
POLIMENORREA (> 13 reglas/año)	-	-	-	-
OLIGOMENORREA (6 – 9 reglas/año)	9 (56 %)	1 (4 %)	2 (8 %)	14 (92 %)
AMENORREA (< 6 reglas/año)	-	-	-	-

Tabla 5: Regularidad menstrual en triatletas a lo largo de la temporada.

2.4. Atletas (AT)

La regularidad menstrual en atletas, a lo largo de la temporada, aparece recogida a continuación.

AT (n= 12)	1º_TRANS	2º_GEN	3º_ESPEC	4º_COMP
EUMENORREA (10 – 13 reglas/año)	12 (100 %)	12 (100 %)	4 (33,3 %)	8 (66,7 %)
POLIMENORREA (> 13 reglas/año)	-	-	-	-
OLIGOMENORREA (6 – 9 reglas/año)	-	-	8 (66,7 %)	4 (33,3 %)
AMENORREA (< 6 reglas/año)	-	-	-	-

Tabla 6: Regularidad menstrual en atletas a lo largo de la temporada.

3. Duración del Sangrado Menstrual (DUSAN)

La duración del sangrado menstrual o regla, en cada uno de los grupos deportivos, aparece recogida a continuación.

Duración	NAD (n = 24)	PIR (n = 16)	TRI (n = 16)	AT (n = 12)
DUSAN (días)	4,3 ± 0,2	4,7 ± 0,2	4,0 ± 0,1	4,3 ± 0,2

Tabla 7: Duración del sangrado menstrual (valores expresados como $X \pm EEM$).

B. Entrenamiento

1. Nadadoras

Las principales características del entrenamiento de las nadadoras en los distintos períodos de estudio, aparecen recogidas a continuación.

Nadadoras (n= 24)		1º_TRANS (8 sem)	2º_GEN (12 sem)	3º_ESPEC (16 sem)	4º_COMP (12 sem)
Volumen	Tiempo (h/período)	122,2	174	152	188,5
	Tiempo (h/semana)	15,3	14,5	9,5	15,7
	Distancia (km/período)	313,9 (100%)	440,2 (100%)	339,3 (100%)	435,6 (100%)
Intensidad	ZOE_1 o Ligera (km/período)	206,7 (65,8%)	223,9 (50,9%)	211,2 (62,2%)	241,4 (55,4%)
	ZOE_2 o Moderada (km/período)	103,8 (33,1%)	209,7 (47,6%)	119,8 (35,3%)	170,4 (39,1%)
	ZOE_3 o Intensa (km/período)	0 (0%)	2,2 (0,5%)	4,5 (1,3%)	13,3 (3,1%)
	ZOE_4 o Muy Intensa (km/período)	3,4 (1,1%)	4,4 (1%)	3,9 (1,2%)	10,5 (2,4%)

Tabla 8: Características del entrenamiento de las nadadoras en los distintos períodos de la temporada.

1.1. Volumen de Entrenamiento

1.1.1. Horas de Entrenamiento (HOE)

La evolución de las horas de entrenamiento de las nadadoras en los distintos períodos de estudio, aparece representada a continuación.

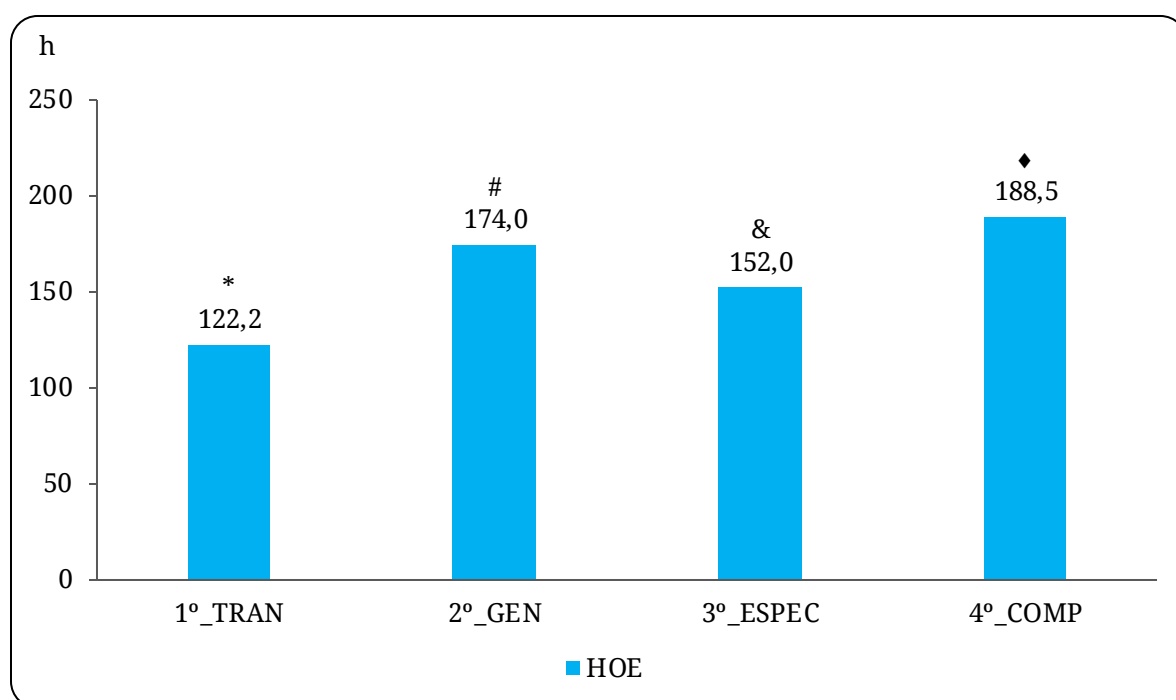


Figura 17: Horas de entrenamiento en nadadoras a lo largo de la temporada: (*) 1º_TRANS vs resto, $p<0,05$; (#) 2º_GEN vs resto, $p<0,05$; (&) 3º_ESPEC vs resto, $p<0,05$; (♦) 4º_COMP vs resto, $p<0,05$).

Las horas de entrenamiento son significativamente diferentes en cada período con respecto al resto ($p<0,05$) y la mayor dedicación horaria se produce durante el período de competición (4º_COMP).

1.1.2. Kilómetros de Entrenamiento (KIE)

La evolución de los kilómetros de entrenamiento de las nadadoras en los distintos períodos de estudio, aparece representada a continuación.

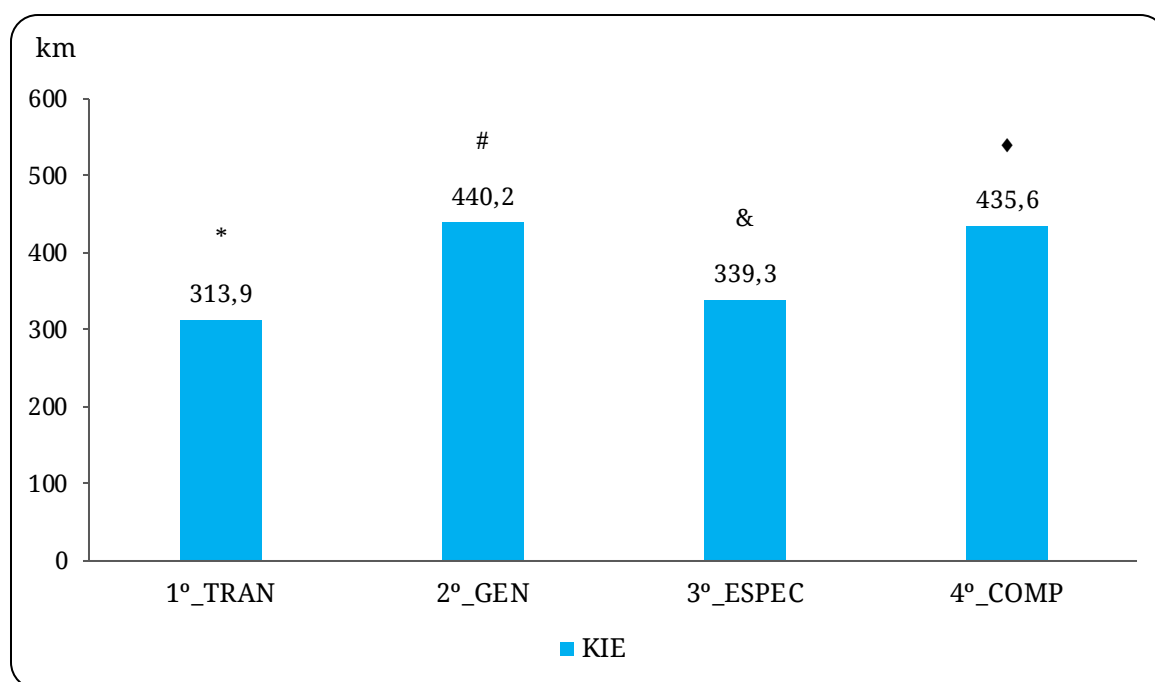


Figura 18: Kilómetros de entrenamiento en nadadoras a lo largo de la temporada: (*) 1º_TRANS vs resto, $p < 0,05$; (#) 2º_GEN vs resto, $p < 0,05$; (&) 3º_ESPEC vs resto, $p < 0,05$; (♦) 4º_COMP vs resto, $p < 0,05$).

Los kilómetros de entrenamiento son significativamente diferentes en cada período con respecto al resto ($p < 0,05$), con la excepción de los períodos de entrenamiento genérico (2º_GEN) y competición (4º_COMP) que al compararlos entre sí no muestran diferencias significativas, aún siendo mayor las distancias recorridas en el período de entrenamiento genérico (2º_GEN).

1.2. Intensidad del Entrenamiento (ZOE)

La evolución de la intensidad del entrenamiento de las nadadoras en los distintos períodos de estudio, aparece representada a continuación.

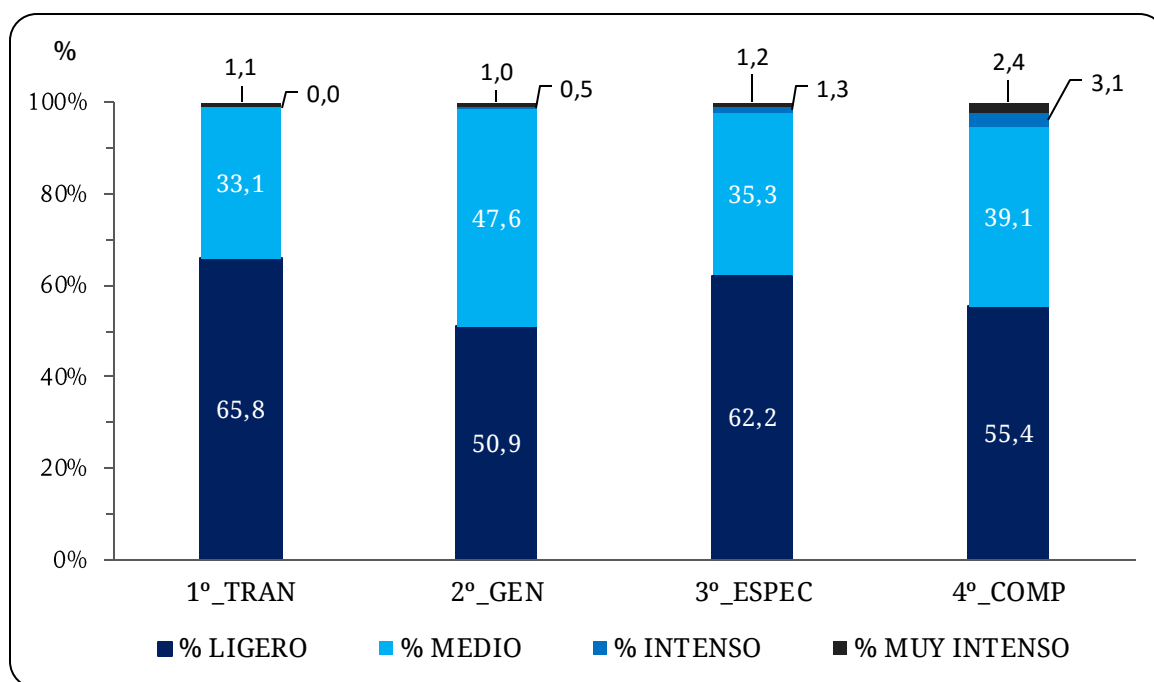


Figura 19: Intensidad del entrenamiento en nadadoras a lo largo de la temporada.

En los períodos de transición (1º_TRANS), entrenamiento específico (3º_ESPEC) y competición (4º_COMP), la cantidad de entrenamiento realizado a intensidad ligera (ZOE_1) es significativamente mayor ($p < 0,01$) que el entrenamiento realizado a cualquiera de las demás intensidades.

En el período de entrenamiento genérico (2°_GEN) la cantidad de entrenamiento realizado a intensidad ligera (ZOE_1) también es mayor que el entrenamiento realizado a cualquiera de las demás intensidades, si bien la diferencia solo es significativa ($p < 0,01$) al compararlo con las intensidades alta (ZOE_3) y muy alta (ZOE_4).

2. Piragüistas

Las principales características del entrenamiento de las piragüistas a lo largo de la temporada aparecen recogidas a continuación.

Piragüistas (n= 16)		1º_TRANS (8 sem)	2º_GEN (12 sem)	3º_ESPEC (16 sem)	4º_COMP (12 sem)
Volumen	Tiempo (h/período)	144	194,6	172,6	126,6
	Tiempo (h/sem)	18	16,2	10,8	10,6
	Distancia (km/período)	634 (100%)	716 (100%)	1114 (100%)	876 (100%)
Intensidad	ZOE_1 o Ligera (km/período)	630 (99,4%)	450 (62,5%)	729 (65,7%)	635 (72,5%)
	ZOE_2 o Moderada (km/período)	2 (0,4%)	268,8 (37,3%)	367,1 (33,1%)	191 (21,8%)
	ZOE_3 o Intensa (km/período)	0 (0%)	0 (0%)	5,8 (0,5%)	19,3 (2,2%)
	ZOE_4 o Muy Intensa (km/período)	0,9 (0,2%)	1,6 (0,2%)	8,4 (0,7%)	31,1 (3,5%)

Tabla 9: Características del entrenamiento de las piragüistas en los distintos períodos de la temporada.

2.1. Volumen de Entrenamiento

2.1.1. Horas de Entrenamiento (HOE)

La evolución de las horas de entrenamiento de las piragüistas, en los distintos períodos de estudio a lo largo de la temporada, aparece representada a continuación.

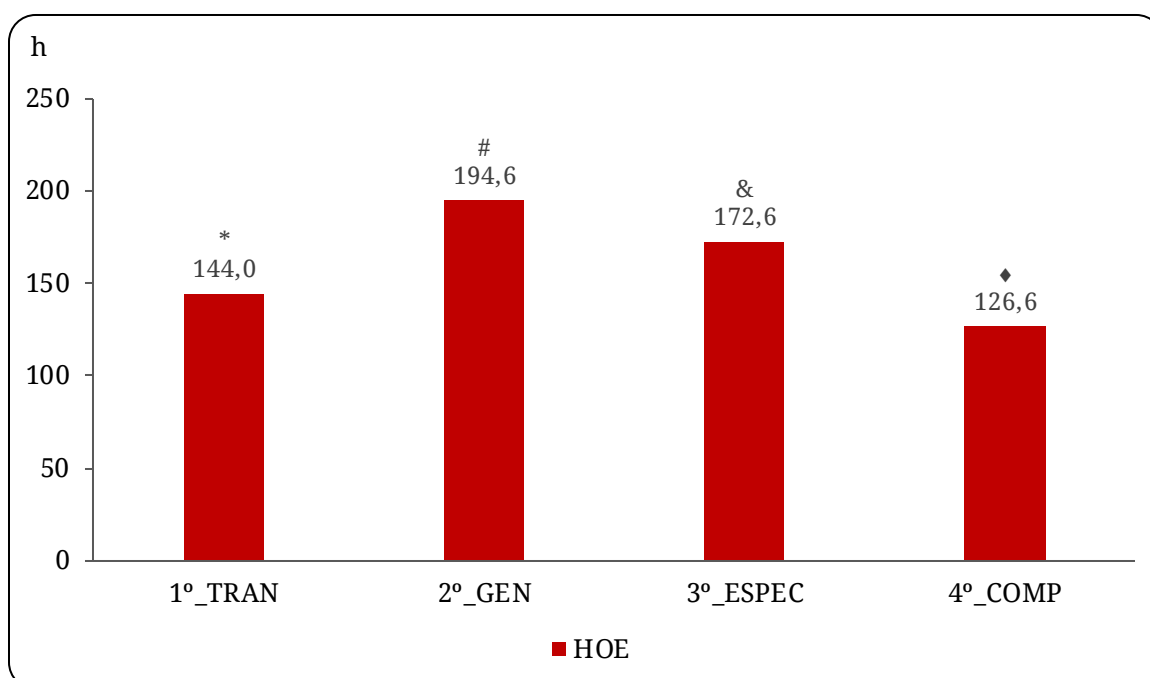


Figura 20: Horas de entrenamiento en piragüistas a lo largo de la temporada: (*) 1º_TRANS vs resto, $p<0,05$; (#) 2º_GEN vs resto, $p<0,05$; (&) 3º_ESPEC vs resto, $p<0,05$; (♦) 4º_COMP vs resto, $p<0,05$).

Las horas de entrenamiento en piragüistas son significativamente diferentes en cada período con respecto al resto ($p<0,05$), produciéndose la mayor dedicación horaria durante el período de entrenamiento genérico (2º_GEN).

2.1.2. Kilómetros de Entrenamiento (KIE)

La evolución de los kilómetros de entrenamiento de las piragüistas, en los distintos períodos de estudio, a lo largo de la temporada, aparece representada a continuación.

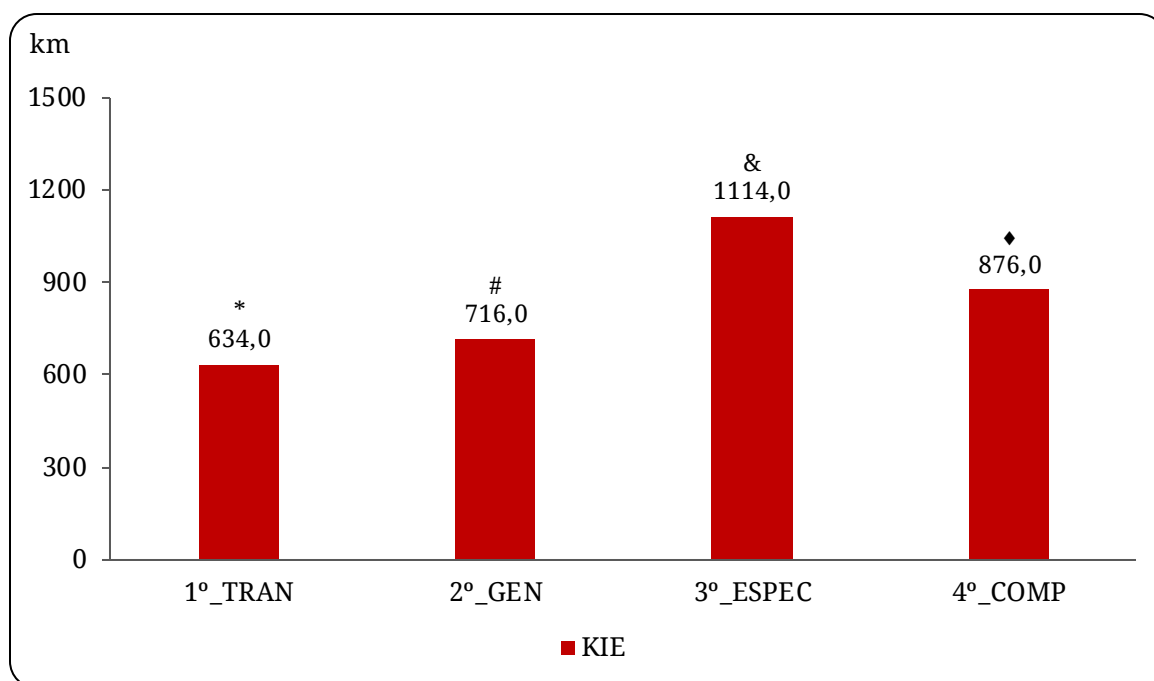


Figura 21: Kilómetros de entrenamiento en las piragüistas a lo largo de la temporada: (*) 1°_TRAN vs resto, $p<0,05$; (#) 2°_GEN vs resto, $p<0,05$; (&) 3°_ESPEC vs resto, $p<0,01$; (♦) 4°_COMP vs resto, $p<0,05$).

Los kilómetros de entrenamiento en piragüistas son significativamente diferentes en cada período con respecto al resto ($p<0,05$), con la salvedad del período de entrenamiento específico (3°_ESPEC) en el que se recorren las mayores distancias de entrenamiento, siendo la diferencia de kilometraje aún más significativa ($p<0,01$) al comparar con el resto de períodos.

2.2. Intensidad del Entrenamiento (ZOE)

La evolución de la intensidad del entrenamiento de las piragüistas en los distintos períodos de estudio, aparecen representada a continuación.

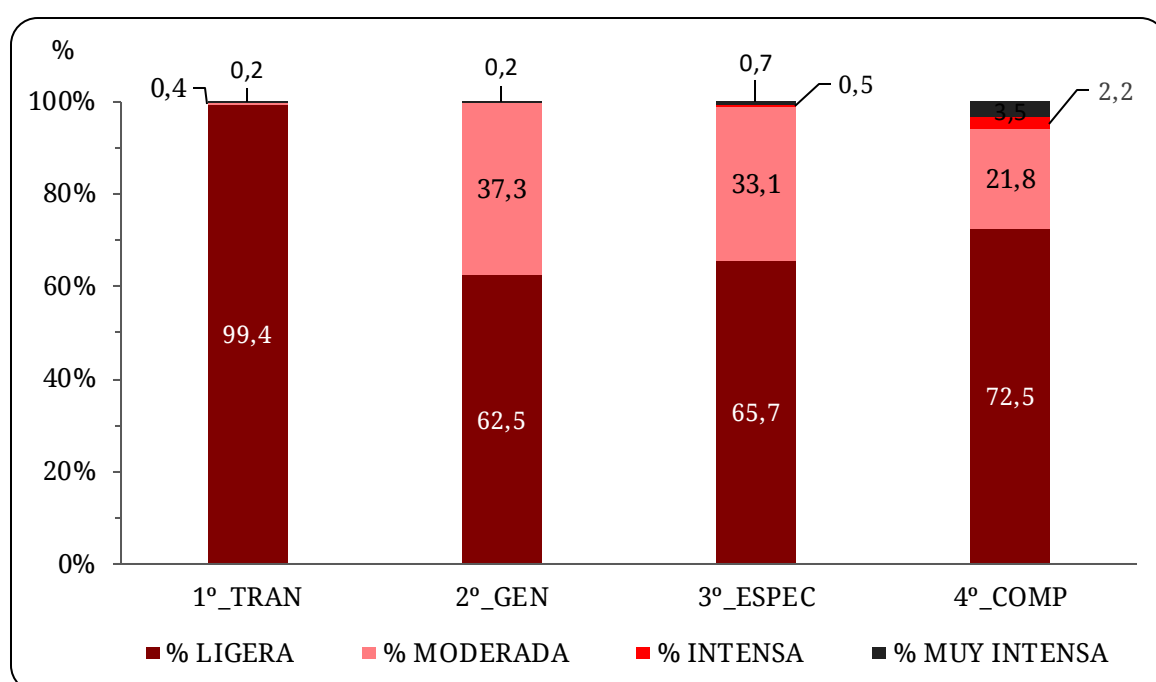


Figura 22: Intensidad del entrenamiento en piragüistas a lo largo de la temporada.

En el período de transición (1º_TRANS) las piragüistas entrenan, casi exclusivamente, a intensidad ligera (ZOE₁), siendo la diferencia muy significativa ($p < 0,01$) con respecto al entrenamiento practicado a intensidades media (ZOE₂) y muy alta (ZOE₄). En este período no se practica entrenamiento a intensidad alta (ZOE₃).

En el período de entrenamiento genérico (2º_GEN) en piragüistas, la mayor cantidad de entrenamiento se practica a intensidad ligera (ZOE_1), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con respecto a las intensidades moderada (ZOE_2) y muy alta (ZOE_4). Asimismo, el entrenamiento practicado a intensidad media (ZOE_2) es significativamente mayor que el entrenamiento practicado a intensidad muy alta (ZOE_4) y, al igual que en el período anterior, tampoco se practica entrenamiento a intensidad alta (ZOE_3).

En el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC) en piragüistas, la mayor cantidad de entrenamiento se practica a intensidad ligera (ZOE_1), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con respecto al resto de intensidades. Asimismo, el entrenamiento practicado a intensidad media (ZOE_2) es significativamente mayor ($p < 0,01$) que el entrenamiento practicado a intensidades alta (ZOE_3) y muy alta (ZOE_4).

Por último, en el período de competición (4º_COMP) en piragüistas, la mayor cantidad de entrenamiento también se practica a intensidad ligera (ZOE_1), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con respecto al resto de intensidades. Asimismo, el entrenamiento practicado a intensidad media (ZOE_2) es significativamente mayor ($p < 0,01$) que el entrenamiento practicado a intensidades alta (ZOE_3) y muy alta (ZOE_4).

3. Triatletas

Las principales características del entrenamiento de las triatletas en los distintos períodos de estudio, aparecen recogidas a continuación.

Triatletas (n= 16)		1º_TRANS (8 sem)	2º_GEN (12 sem)	3º_ESPEC (16 sem)	4º_COMP (12 sem)
Volumen	Tiempo (h/período)	84	146,5	231,5	212,5
	Tiempo (h/sem)	10,5	12,2	14,5	17,7
	Tiempo (h/sem)	18	16,2	10,8	10,6
	Distancia (km/período)	469,2 (100%)	1761,1 (100%)	4096,3 (100%)	3633,1 (100%)
Intensidad	ZOE_1 ó Ligera (km/período)	469,2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	ZOE_2 o Moderada (km/período)	0 (0%)	1761,1 (100%)	3625,2 (88,5%)	392,4 (10,8%)
	ZOE_3 o Intensa (km/período)	0 (0%)	0 (0%)	471,1 (11,5%)	2928,2 (80,6%)
	ZOE_4 o Muy Intensa (km/período)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	312,4 (8,6%)

Tabla 10: Características del entrenamiento de las triatletas en los distintos períodos de la temporada.

3.1. Volumen de Entrenamiento

3.1.1. Horas de Entrenamiento (HOE)

La evolución de las horas de entrenamiento de las triatletas, en los distintos períodos de estudio, a lo largo de la temporada, aparece representada a continuación.

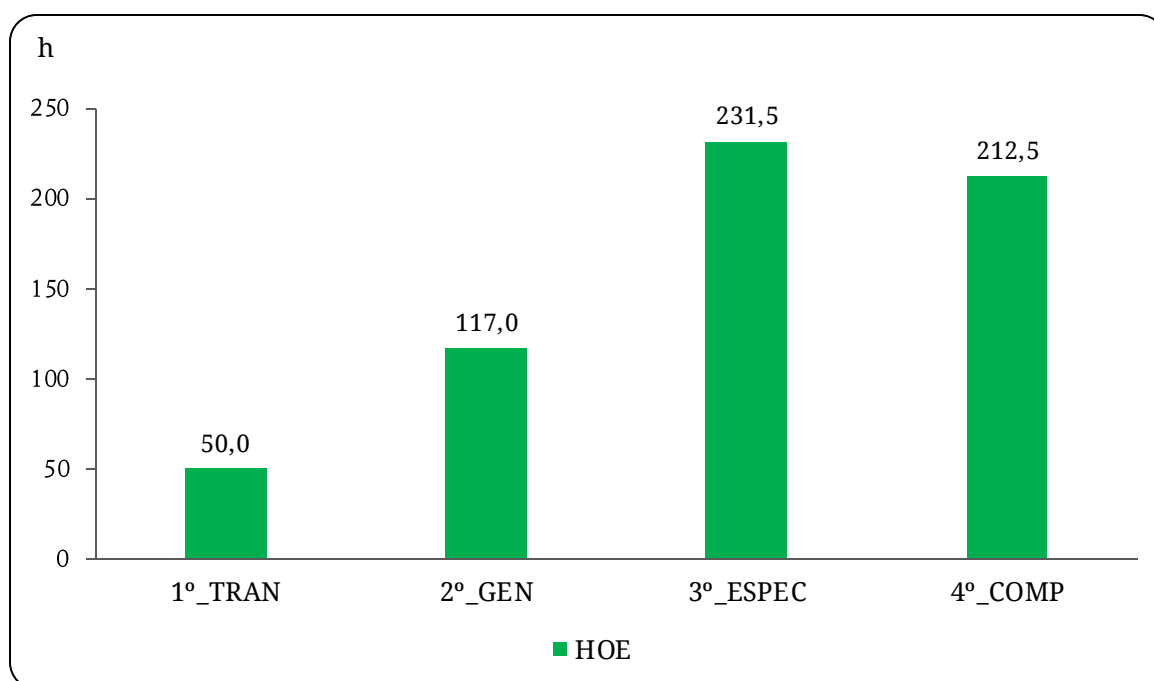


Figura 23: Horas de entrenamiento en triatletas a lo largo de la temporada: (*) 1º_TRANS vs resto, $p < 0,01$; (#) 2º_GEN vs resto, $p < 0,01$; (&) 3º_ESPEC vs 4º_COMP, $p < 0,05$; 3º_ESPEC vs 2º_GEN, $p < 0,01$; 3º_ESPEC vs 1º_TRANS, $p < 0,01$; (♦) 4º_COMP vs 3º_ESPEC, $p < 0,05$; 4º_COMP vs 2º_GEN, $p < 0,01$; 4º_COMP vs 1º_TRANS, $p < 0,01$.

Las horas de entrenamiento en triatletas son significativamente diferentes en cada período con respecto al resto, produciéndose la mayor dedicación horaria durante el período de entrenamiento específico (3°_ESPEC).

3.1.2. Kilómetros de Entrenamiento (KIE)

La evolución de los kilómetros de entrenamiento de las triatletas, en los distintos períodos de estudio, a lo largo de la temporada, aparece representada a continuación.

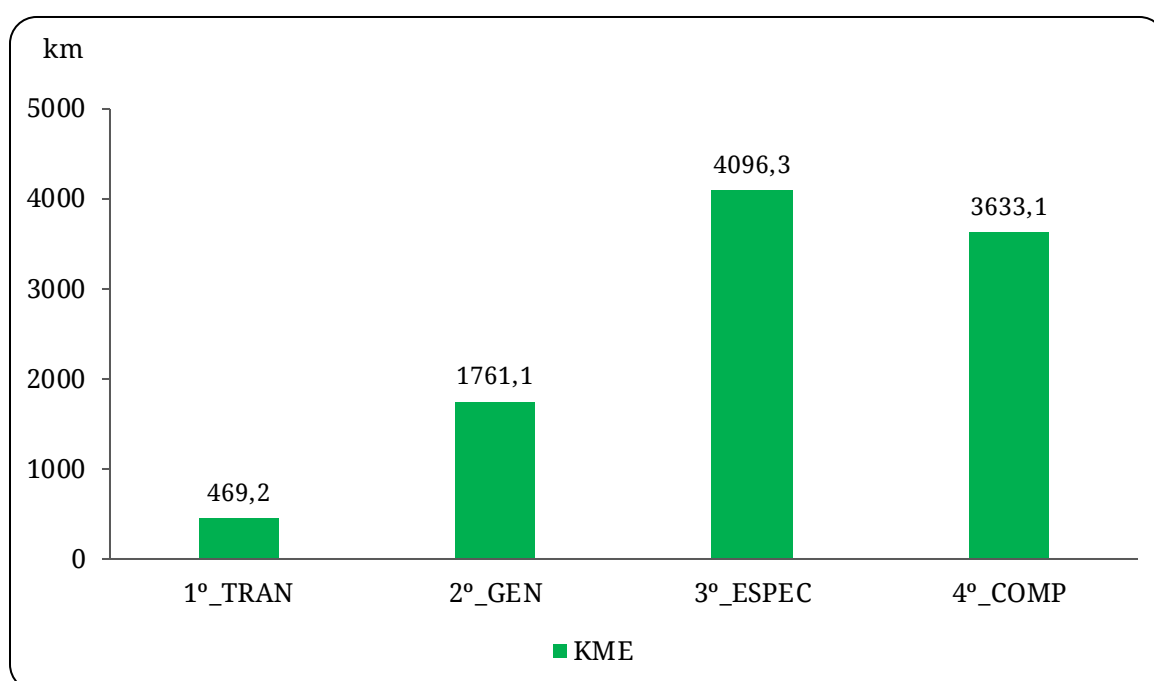


Figura 24: Kilómetros de entrenamiento en triatletas a lo largo de la temporada: (*) 1º_TRANS vs resto, $p<0,01$; (#) 2º_GEN vs resto, $p<0,01$; (&) 3º_ESPEC vs 4º_COMP, $p<0,05$; 3º_ESPEC vs 2º_GEN, $p<0,01$; 3º_ESPEC vs 1º_TRANS, $p<0,01$; (♦) 4º_COMP vs 3º_ESPEC, $p<0,05$; 4º_COMP vs 2º_GEN, $p<0,01$; 4º_COMP vs 1º_TRANS, $p<0,01$.

Los kilómetros de entrenamiento en triatletas son significativamente diferentes en cada período con respecto al resto, siendo el período de entrenamiento específico (3°_ESPEC) en el que se recorren las mayores distancias de entrenamiento.

3.2. Intensidad del Entrenamiento (ZOE)

La evolución de la intensidad del entrenamiento de las triatletas en los distintos períodos de estudio, a lo largo de la temporada, aparece representada a continuación.

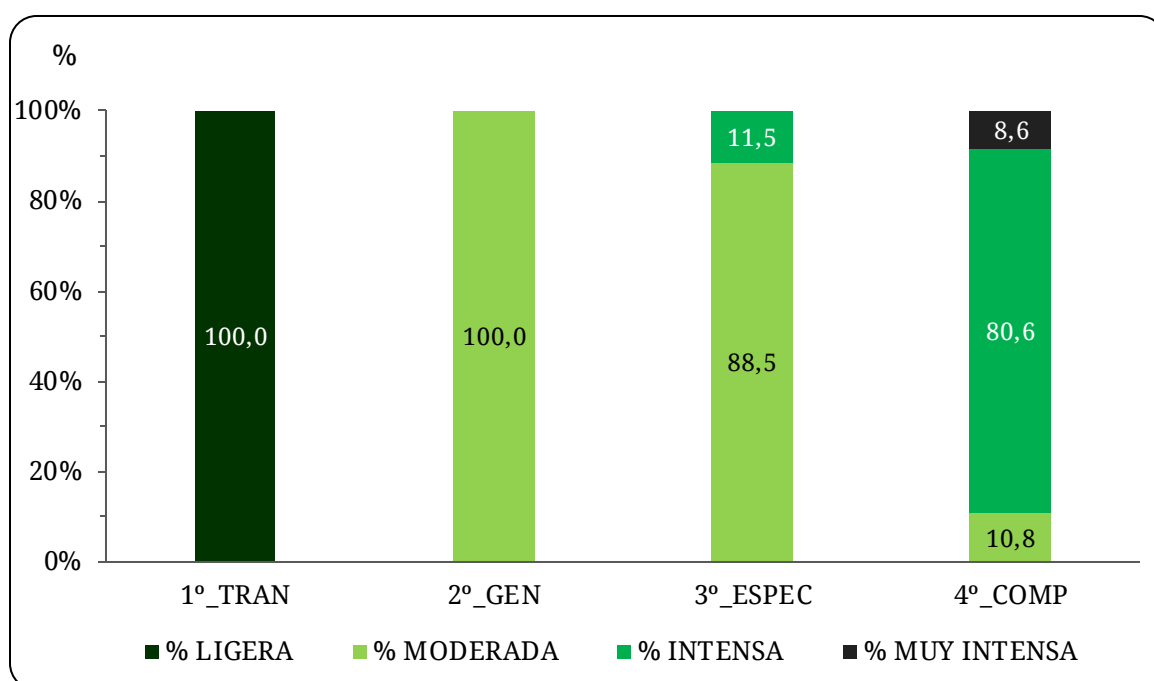


Figura 25: Intensidad del entrenamiento en triatletas a lo largo de la temporada.

En los períodos de transición (1°_TRAN) y entrenamiento genérico (2°_GEN), las triatletas únicamente entrenan a intensidades ligera (ZOE_1) y media (ZOE_2), respectivamente.

En el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC), las triatletas solo entrenan a intensidades alta (ZOE_3) y muy alta (ZOE_4), siendo la cantidad de entrenamiento de alta intensidad (ZOE_3) significativamente mayor ($p < 0,01$), al compararlo con el entrenamiento realizado a muy alta intensidad (ZOE_4).

En el período de competición (4º_COMP) de las triatletas, la cantidad de entrenamiento realizado a intensidad alta (ZOE_3) es significativamente mayor ($p < 0,01$) que el entrenamiento realizado a intensidades media (ZOE_2) y muy alta (ZOE_4). Asimismo, las triatletas en este período no entrenan a intensidad ligera (ZOE_1).

4. Atletas

Las principales características del entrenamiento de las atletas a lo largo de la temporada aparecen recogidas a continuación.

Atletas (n= 12)		1º_TRANS (8 sem)	2º_GEN (12 sem)	3º_ESPEC (16 sem)	4º_COMP (12 sem)
Volumen	Tiempo (h/periodo)	69,4	132,3	195,9	159,3
	Tiempo (h/sem)	8,7	11	12,2	13,3
	Distancia (km/periodo)	485 (100 %)	930 (100 %)	1372,5 (100 %)	1117,5 (100 %)
Intensidad	ZOE_1 o Ligera (km/periodo)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	ZOE_2 o Moderada (km/periodo)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	ZOE_3 o Intensa (km/periodo)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	ZOE_4 o Muy Intensa (km/periodo)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Tabla 11: Características del entrenamiento de las atletas en los distintos períodos de la temporada.

4.1. Volumen de Entrenamiento

4.1.1. Horas de Entrenamiento (HOE)

La evolución de las horas de entrenamiento de las atletas, en los distintos períodos de estudio, a lo largo de la temporada, aparece representada a continuación.

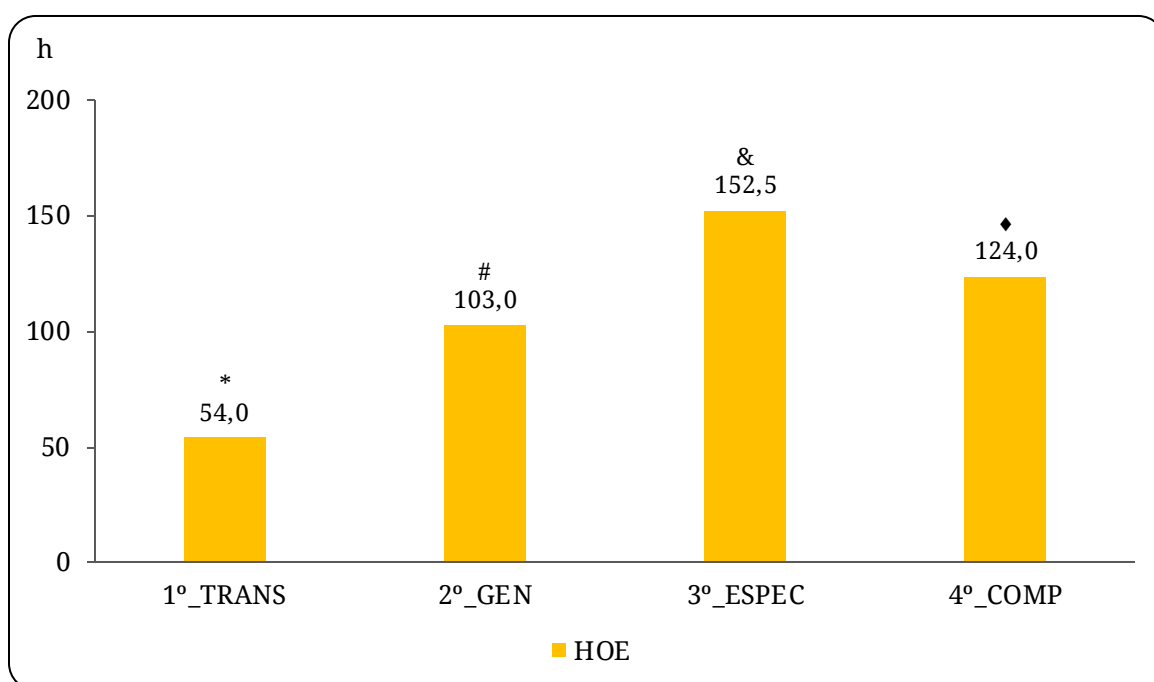


Figura 26: Horas de entrenamiento de las atletas en los distintos períodos de la temporada: (*) 1º_TRANS vs resto, $p < 0,05$; (#) 2º_GEN vs resto, $p < 0,05$; (&) 3º_ESPEC vs resto, $p < 0,05$; (♦) 4º_COMP vs resto, $p < 0,05$).

Las horas de entrenamiento en atletas son significativamente diferentes en cada período con respecto al resto ($p<0,05$), produciéndose la mayor dedicación horaria durante el período de entrenamiento específico (3°_ESPEC).

4.1.2. Kilómetros de Entrenamiento (KIE)

La evolución de los kilómetros de entrenamiento de las atletas en los distintos períodos de estudio, a lo largo de la temporada, aparece representada a continuación.

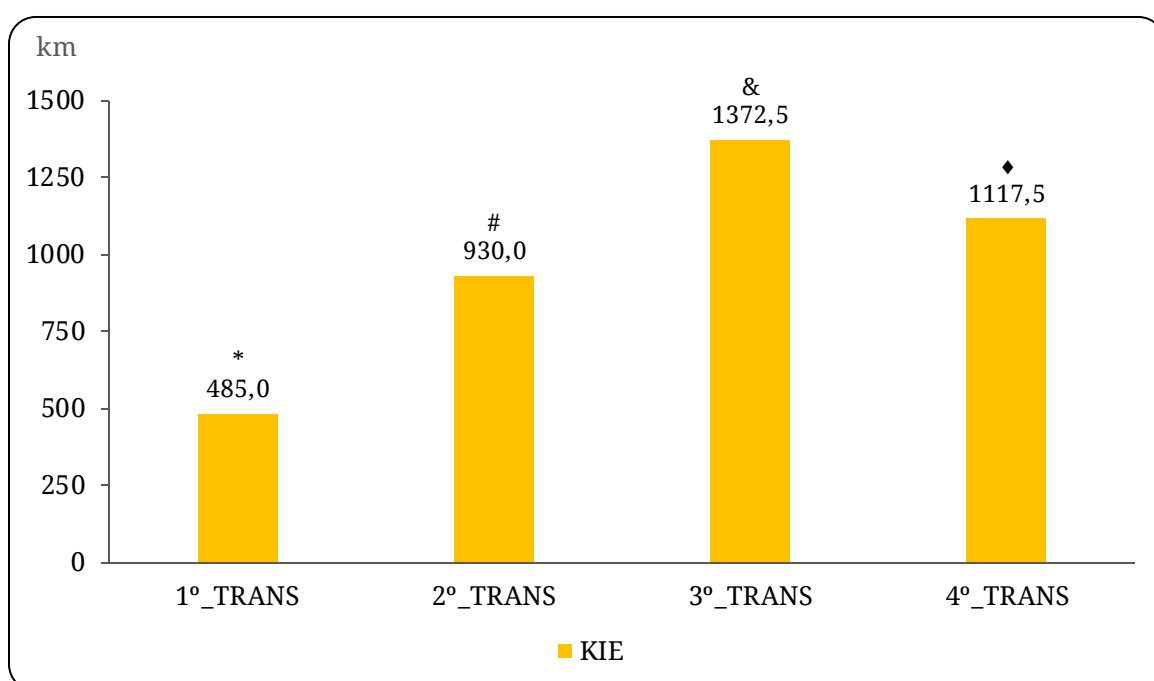


Figura 27: Kilómetros de entrenamiento en atletas a lo largo de la temporada: (*) 1º_TRANS vs resto, $p<0,05$; (#) 2º_GEN vs resto, $p<0,05$; (&) 3º_ESPEC vs resto, $p<0,05$; (♦) 4º_COMP vs resto, $p<0,05$).

Los kilómetros de entrenamiento en atletas son significativamente diferentes en cada período con respecto al resto ($p < 0,05$), con la salvedad del período de entrenamiento específico (3°_ESPEC) en el que se recorren las mayores distancias de entrenamiento y la diferencia de kilometraje es aún más significativa ($p < 0,01$) al comparar con los períodos de transición (1°_TRANS) y entrenamiento genérico (2°_GEN). Asimismo, en el período de competición (4°_COMP) la diferencia de kilómetros también es más significativa ($p < 0,01$) con respecto al período de transición (1°_TRANS).

4.2. Intensidad del Entrenamiento (ZOE)

Al no disponer de los datos relativos a la intensidad del entrenamiento en atletas, no pudimos analizar su evolución en los distintos períodos de estudio a lo largo de la temporada.

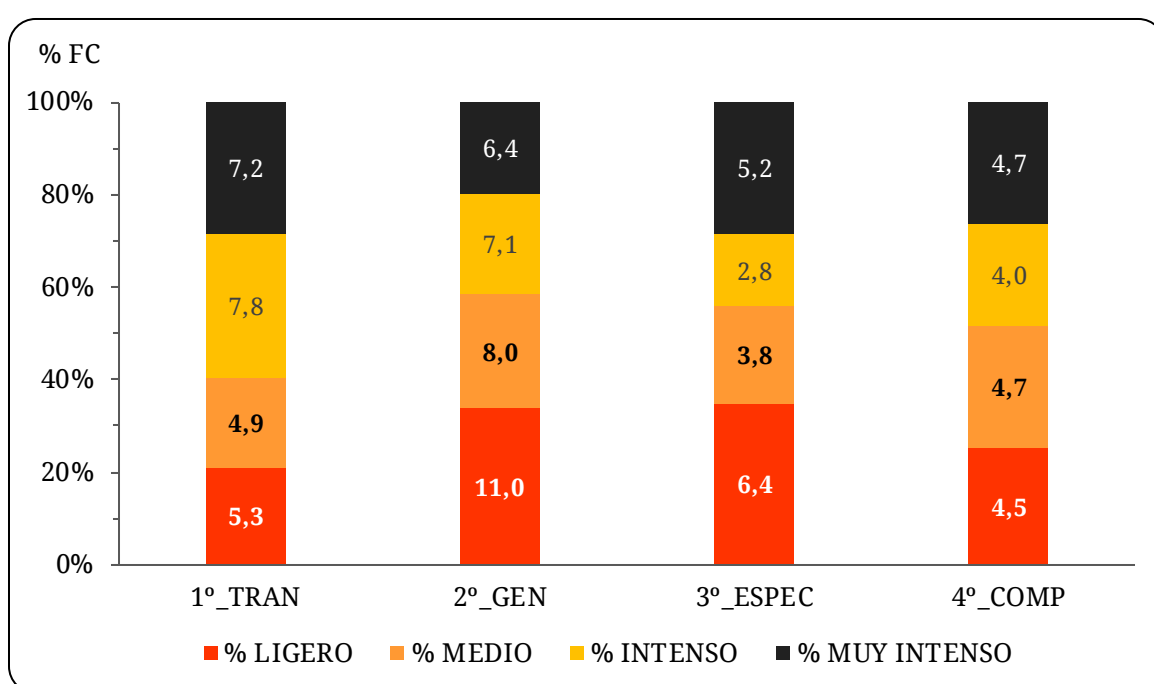


Figura 28: Intensidad del entrenamiento en atletas a lo largo de la temporada.

5. Comparativa Grupal

La evolución grupal comparada del entrenamiento a lo largo de la temporada, en los 4 grupos deportivos, queda recogida a continuación.

Comparativa		NAD (n=24)	PIR (n=16)	TRI (n=16)	AT (n=12)
Volumen	Tiempo (h/totales)	636,7	637,8	674,5	556,9 (*)
	Tiempo (h/sem)	13,3	13,3	14,1	11,6
	Distancia (km/totales)	1529 (100 %)	3340 (100 %)	9959,7 (100 %)	3905 (100 %)
	Distancia (km/sem)	31,9	69,6	207,5	81,4
Intensidad	ZOE_1 ó Ligera (km/totales)	882,7 (57,7 %)	2444 (73,2 %)	469,2 (4,7 %)	n.d.
	ZOE_2 o Moderada (km/totales)	604,2 (39,5 %)	828,9 (24,8 %)	5778,8 (58,1 %)	n.d.
	ZOE_3 o Intensa (km/totales)	20 (1,3 %)	25,1 (0,8 %)	3399,3 (34,1 %)	n.d.
	ZOE_4 o Muy Intensa (km/totales)	22,1 (1,5 %)	42 (1,2 %)	312,4 (3,1 %)	n.d.

Tabla 12: Características del entrenamiento en todos los grupos a lo largo de la temporada:

(*) AT vs resto de grupos, $p < 0,05$.

5.1. Tiempo de Entrenamiento

Al comparar las horas de entrenamiento, las atletas fueron el único grupo que entrenó significativamente menos tiempo que el resto ($p<0,05$). Por el contrario, entre el resto de grupos, no observamos diferencias significativas en la cantidad de horas dedicadas al entrenamiento.

5.2. Distancia Recorrida

Finalmente, no comparamos los kilómetros recorridos en los diferentes grupos, dada la diferente biomecánica gestual propia de cada deporte y que a igualdad de kilómetros, no permite – desde el punto de vista fisiológico – establecer comparaciones entre las distancias recorridas a nado, remo, pedaleo o carrera.

5.3. Intensidad del Entrenamiento

La cantidad total de entrenamiento ligero (ZOE_1) fué significativamente mayor en piragüistas comparado con nadadoras ($p<0,05$) y triatletas ($p<0,01$). Asimismo la cantidad de entrenamiento ligero (ZOE_1) en nadadoras también fué significativamente mayor ($p<0,01$) con respecto a triatletas.

La cantidad total de entrenamiento a intensidad media (ZOE_2) fué significativamente mayor en triatletas comparado con nadadoras ($p<0,01$) y piragüistas ($p<0,01$). Asimismo la cantidad de entrenamiento a intensidad media (ZOE_2) en nadadoras también fué significativamente mayor ($p<0,01$) con respecto a piragüistas.

La cantidad total de entrenamiento a intensidad alta (ZOE_3) fué significativamente mayor ($p<0,01$) en triatletas comparado con nadadoras y piragüistas. Por el contrario no observamos diferencias entre la cantidad de entrenamiento practicado a intensidad alta (ZOE_3) al comparar nadadoras con piragüistas.

Por último, encontramos diferencias significativas ($p<0,05$) en la cantidad de entrenamiento practicado a intensidad muy alta (ZOE_4) en triatletas al compararlas con nadadoras y piragüistas. A su vez, entre nadadoras y piragüistas no se observan diferencias en cuanto a la cantidad de entrenamiento practicado a intensidad muy alta (ZOE_4).

C. Antropométricos

1. Estudio Transversal

1.1. Peso Corporal (PECO)

Los valores medios del peso corporal en los 4 grupos de deportistas, en cada uno de los 4 períodos de estudio considerados – transición (1º_TRANS), entrenamiento générico (2º_GEN), entrenamiento específico (3º_ESPEC) y competición (4º_COMP) – aparecen recogidos a continuación.

	NAD (n = 24)	PIR (n = 16)	TRI (n = 16)	AT (n = 12)
1º_TRANS	61,9 ± 0,9	69,2 ± 1,7	54,0 ± 0,9	56,0 ± 1,8
2º_GEN	62,5 ± 0,9	70,1 ± 2,0	51,9 ± 0,7	55,7 ± 1,6
3º_ESPEC	63,4 ± 0,8	69,8 ± 1,7	52,1 ± 1,0	55,0 ± 1,5
4ª_COMP	64,5 ± 0,9	70,0 ± 2,2	53,5 ± 1,3	54,8 ± 1,7

Tabla 13: Peso corporal de las deportistas en cada período de estudio (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.1.1. Período de Transición (1°_TRANS)

Las piragüistas fueron las deportistas que mostraron mayor peso corporal en el período de transición, siendo la diferencia significativa con respecto al resto de grupos ($p<0,05$). Asimismo, el peso de las nadadoras fue significativamente mayor con respecto a las triatletas ($p<0,05$). Por último, las triatletas fueron las deportistas con el peso corporal más bajo en este período de la temporada.

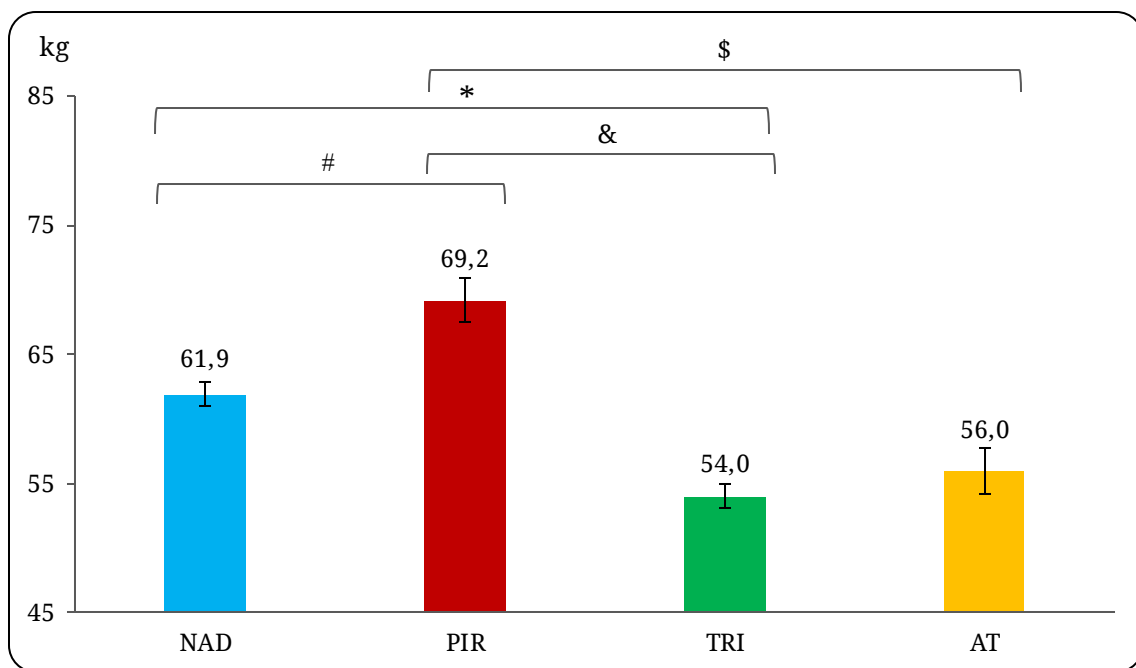


Figura 29: Peso corporal de los 4 grupos deportivos en el período de transición: (*) $p<0,05$ para NAD vs TRI (#) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (&) $p<0,05$ para PIR vs TRI; (\$) $p<0,05$ PIR vs AT (Valores expresados como $\bar{X} \pm \text{EEM}$).

1.1.2. Período de Entrenamiento Genérico (2º_GEN)

Las piragüistas fueron las deportistas con mayor peso corporal en el período de entrenamiento genérico, siendo la diferencia significativa con respecto al resto de grupos ($p<0,05$). Asimismo, el peso de las nadadoras fué significativamente mayor con respecto a triatletas y atletas ($p<0,05$). Por último, las triatletas fueron las deportistas con el peso corporal más bajo en este período.

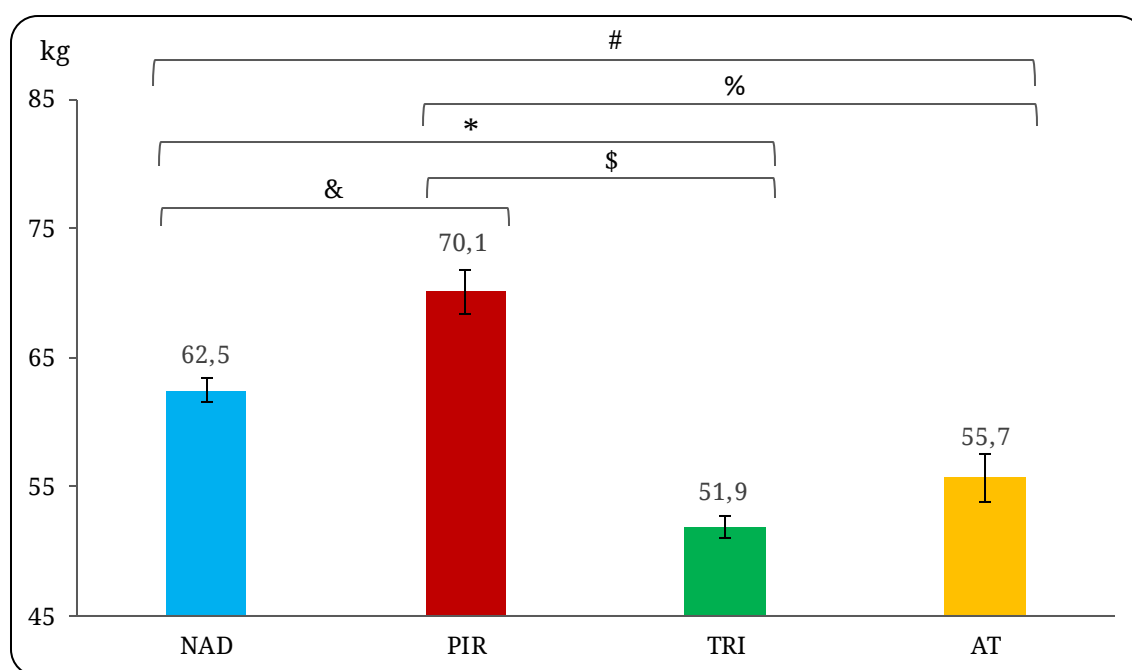


Figura 30: Peso corporal de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento genérico: (*) $p<0,05$ para NAD vs TRI; (#) $p<0,05$ para NAD vs AT; (&) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (\$) $p<0,05$ para PIR vs TRI; (%) $p<0,05$ para PIR vs AT. (Valores expresados como $X \pm EEM$).

1.1.3. Período de Entrenamiento Específico (3°_ESPEC)

Las piragüistas fueron las deportistas con mayor peso corporal en el período de entrenamiento específico, siendo la diferencia significativa con respecto al resto de grupos ($p<0,05$). Asimismo, el peso de las nadadoras fué significativamente mayor con respecto a triatletas y atletas ($p<0,05$). Por último, las triatletas fueron las deportistas con el peso corporal más bajo en este período de la temporada.

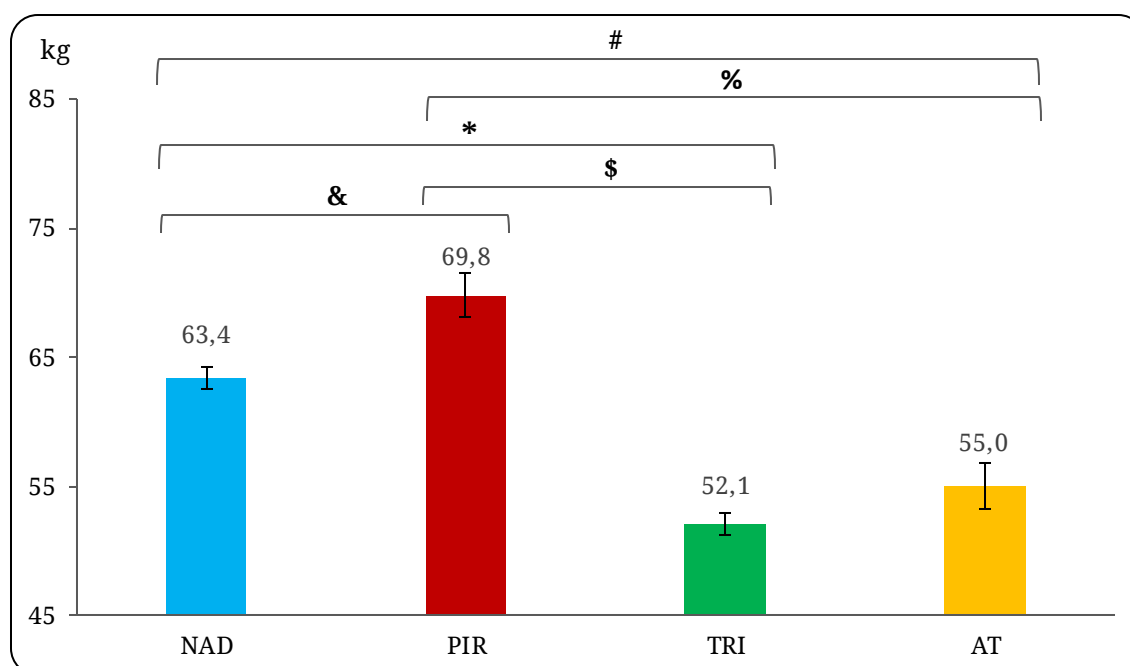


Figura 31: Peso corporal de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento específico: (*) $p<0,05$ para NAD vs TRI; (#) $p<0,05$ para NAD vs AT; (&) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (\$) $p<0,05$ PIR vs TRI; (%) PIR vs AT. Valores expresados como $X \pm EEM$.

1.1.4. Período de Competición (4º_COMP)

Las piragüistas fueron las deportistas con mayor peso corporal en el período de competición, siendo la diferencia significativa con respecto al resto de grupos ($p<0,05$). Asimismo, el peso de las nadadoras fué significativamente mayor con respecto a triatletas y atletas ($p<0,05$). Por último, las triatletas fueron las deportistas con el peso corporal más bajo en este período de la temporada.

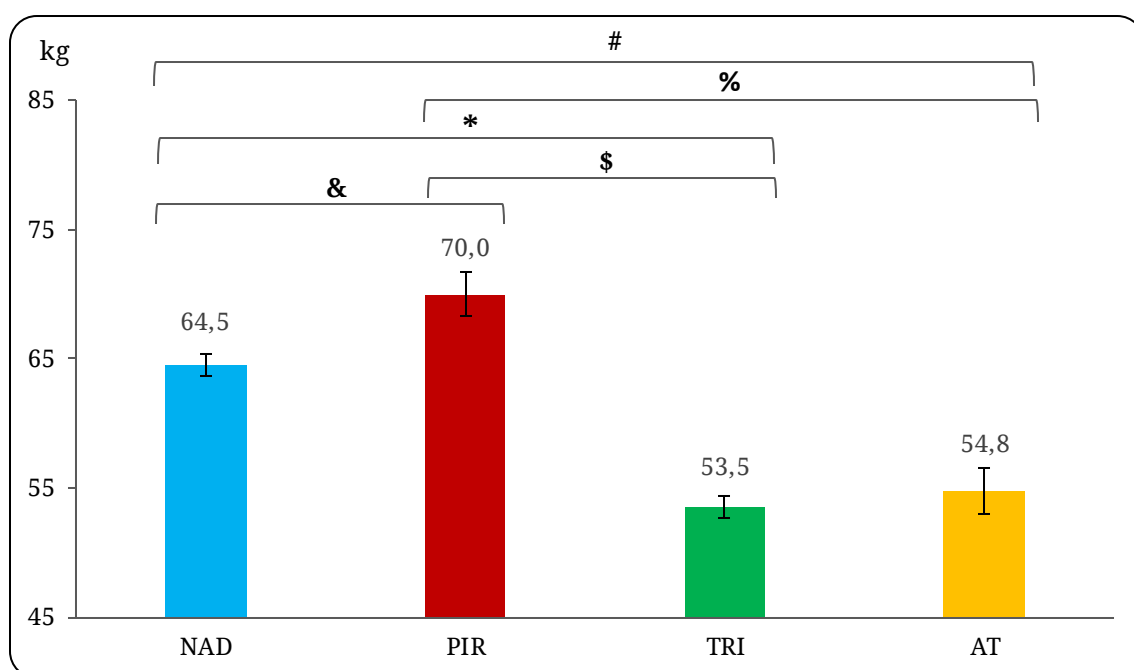


Figura 32: Peso corporal de los 4 grupos deportivos en el período de competición: (*) $p<0,05$ para NAD vs TRI (#) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (&) $p<0,05$ para PIR vs TRI; (\$) $p<0,05$ PIR vs AT (Valores expresados como $X \pm EEM$).

1.2. Índice de Masa Corporal (IMC)

Los valores medios del índice de masa corporal en los 4 grupos de deportistas, en cada uno de los períodos considerados – basal (1º_TRANS), entrenamiento genérico (2º_GEN), entrenamiento específico (3º_ESPEC) y competición (4º_COMP) – aparecen recogidos a continuación.

	NAD (n = 24)	PIR (n = 16)	TRI (n = 16)	AT (n = 12)
1º_TRANS	20,6 ± 0,2	23,1 ± 0,4	20,5 ± 0,3	20,1 ± 0,3
2º_GEN	20,7 ± 0,3	23,8 ± 0,3	20,4 ± 0,2	20,0 ± 0,2
3º_ESPEC	20,9 ± 0,3	23,7 ± 0,3	20,7 ± 0,3	19,8 ± 0,2
4º_COMP	21,1 ± 0,3	23,9 ± 0,3	20,7 ± 1,8	19,7 ± 0,2

Tabla 14: Índice de masa corporal de las deportistas en cada período de estudio (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.2.1. Período de Transición (1º_TRANS)

Las piragüistas fueron las deportistas con mayor índice de masa corporal en el período de transición, siendo la diferencia significativa con respecto al resto de grupos ($p<0,05$). Asimismo, nadadoras, triatletas y atletas tuvieron índices de masa corporal similares en este período, sin que las diferencias observadas entre ellas llegasen a alcanzar el nivel de significación estadística.

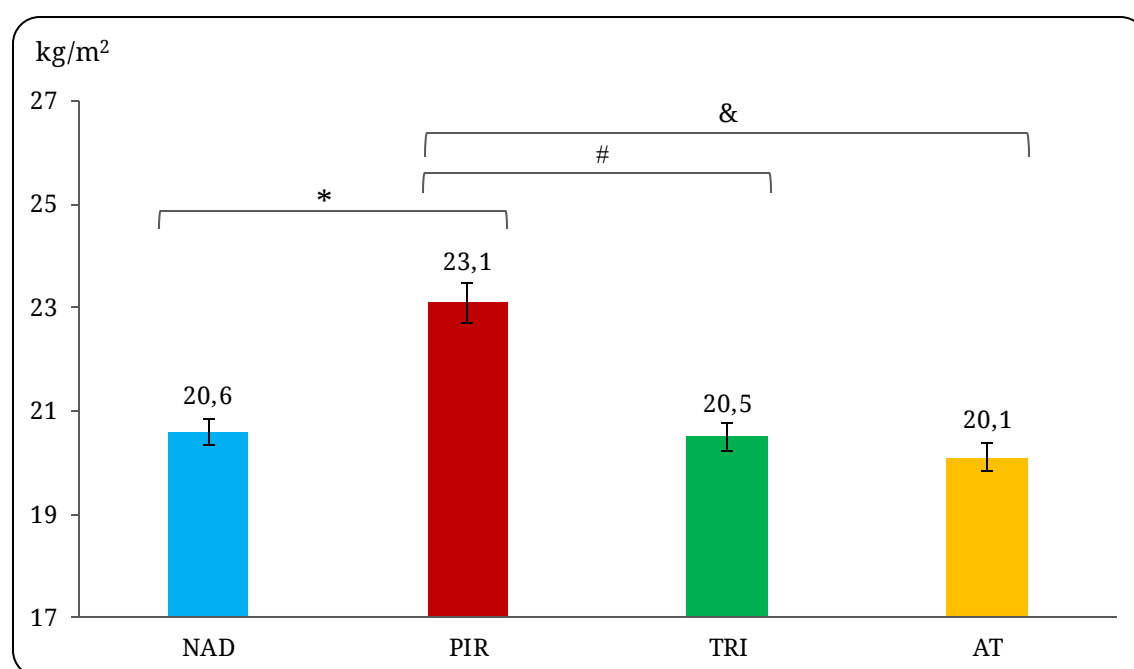


Figura 33: Índice de masa corporal de los 4 grupos deportivos en el período de transición: (*) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (#) $p<0,05$ para PIR vs TRI; (&) $p<0,05$ para PIR vs AT (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.2.2. Período de Entrenamiento Genérico (2º_GEN)

Las piragüistas fueron las deportistas con mayor índice de masa corporal en el período de entrenamiento genérico, siendo la diferencia significativa con respecto al resto de grupos ($p<0,05$). Asimismo, nadadoras, triatletas y atletas tuvieron índices de masa corporal similares en este período, sin que las diferencias observadas entre ellas llegasen a alcanzar el nivel de significación estadística.

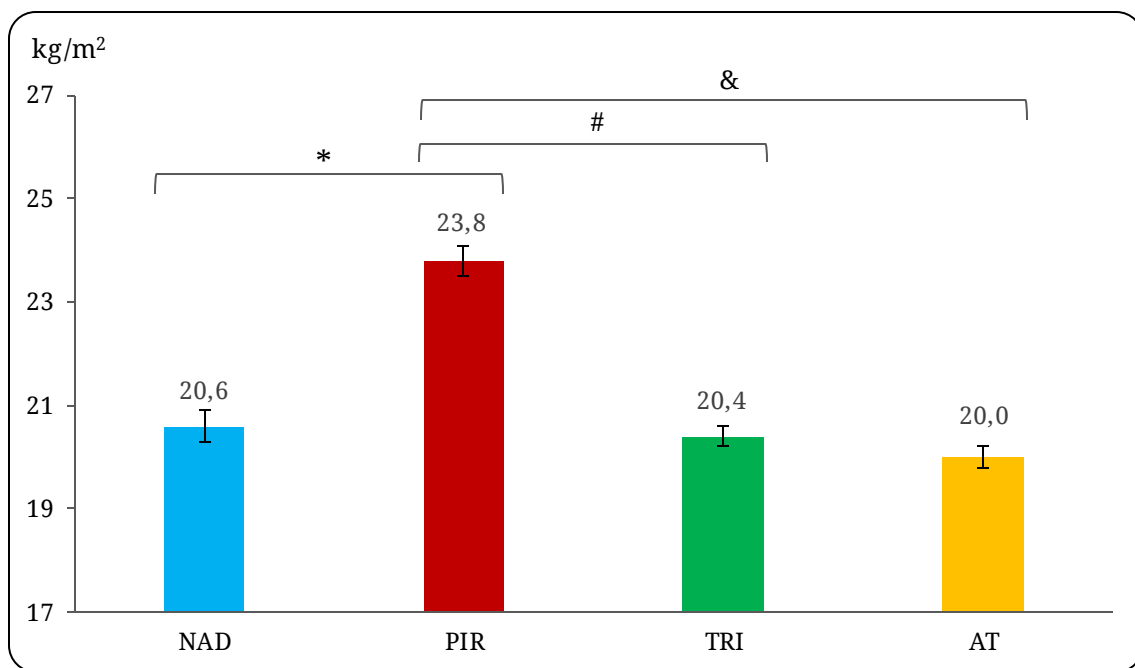


Figura 34: Índice de masa corporal de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento genérico: (*) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (#) $p<0,05$ para PIR vs TRI; (&) $p<0,05$ para PIR vs AT (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.2.3. Período de Entrenamiento Específico (3°_ESPEC)

Las piragüistas fueron las deportistas con mayor índice de masa corporal en el período de entrenamiento específico, siendo la diferencia significativa con respecto al resto de grupos ($p<0,05$). Asimismo, el índice de masa corporal de las triatletas fué significativamente mayor con respecto a las atletas ($p<0,05$). Por último, las atletas fueron las deportistas con el índice de masa corporal más bajo en este período.

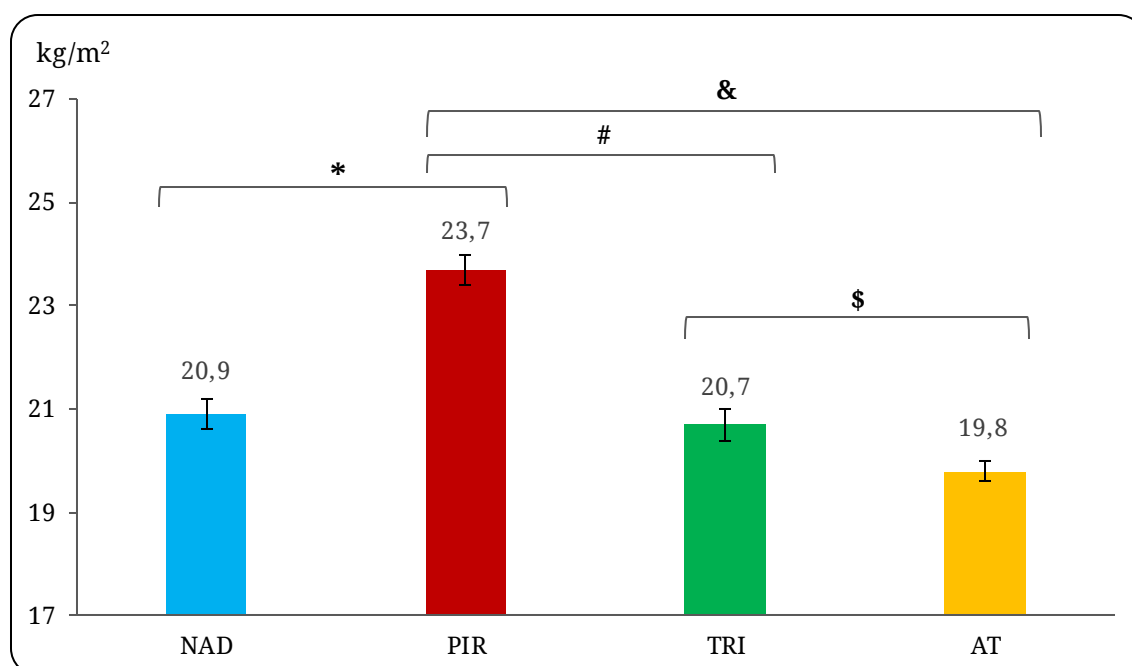


Figura 35: Índice de masa corporal de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento específico: (*) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (#) $p<0,05$ para PIR vs TRI; (&) $p<0,05$ para PIR vs AT; (\$) $p<0,05$ TRI vs AT (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.2.4. Período de Competición (4º_COMP)

Las piragüistas fueron las deportistas con mayor índice de masa corporal en el período de competición, siendo la diferencia significativa con respecto al resto de grupos ($p<0,05$). Asimismo, el índice de masa corporal de las nadadoras fué significativamente mayor con respecto al de las atletas ($p<0,05$) y el de las triatletas significativamente mayor con respecto al de las atletas ($p<0,05$). Por último, las atletas fueron las deportistas con el índice de masa corporal más bajo en este período de la temporada.

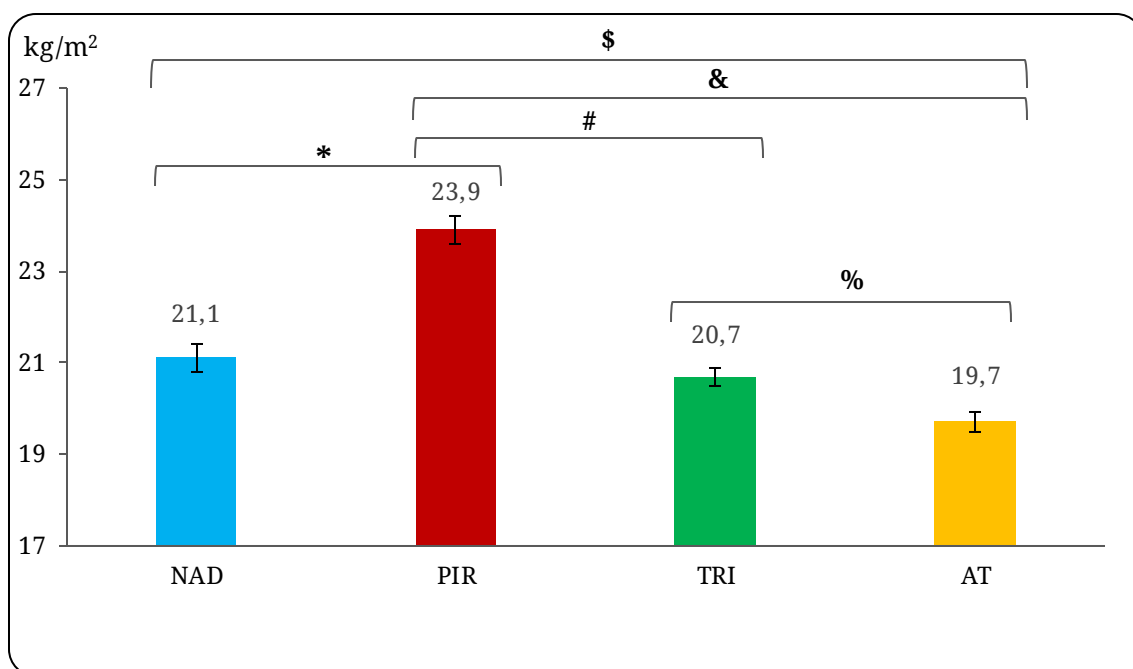


Figura 36: Índice de masa corporal de los 4 grupos deportivos en el período de competición: (*) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (#) $p<0,05$ para PIR vs TRI; (&) $p<0,05$ para PIR vs AT; (\$) $p<0,05$ NAD vs AT; (%) $p<0,05$ TRI vs AT (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.3. Porcentaje de Grasa Corporal

Los valores medios del porcentaje de grasa corporal en los 4 grupos de deportistas, en cada uno de los períodos considerados – transición (1º_TRANS), entrenamiento générico (2º_GEN), entrenamiento específico (3º_ESPEC) y competición (4º_COMP), aparecen recogidos en la **Tabla x**.

	NAD (n = 24)	PIR (n = 16)	TRI (n = 16)	AT (n = 12)
1º_TRANS	17,2 ± 0,5	17,9 ± 0,8	15,4 ± 0,4	14,7 ± 0,5
2º_GEN	16,3 ± 0,5	17,3 ± 0,6	14,3 ± 0,3	14,6 ± 0,6
3º_ESPEC	16,6 ± 0,5	16,9 ± 0,5	15,0 ± 0,3	14,6 ± 0,6
4º_COMP	17,9 ± 1,4	16,8 ± 0,6	15,6 ± 0,4	15,0 ± 0,7

Tabla 15: Porcentaje de grasa corporal de las deportistas en cada período de estudio (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.3.1. Período de Transición (1º_TRANS)

Las piragüistas fueron las deportistas con mayor porcentaje de grasa corporal en el período de transición, siendo la diferencia significativa con respecto a triatletas y atletas ($p<0,05$). Asimismo, las nadadoras también tuvieron porcentajes de grasa significativamente mayores con respecto a triatletas y atletas ($p<0,05$). Por último, las atletas fueron las deportistas con el porcentaje de grasa corporal más bajo en este período de la temporada sin llegar a alcanzar el nivel de significación estadística con respecto a triatletas.

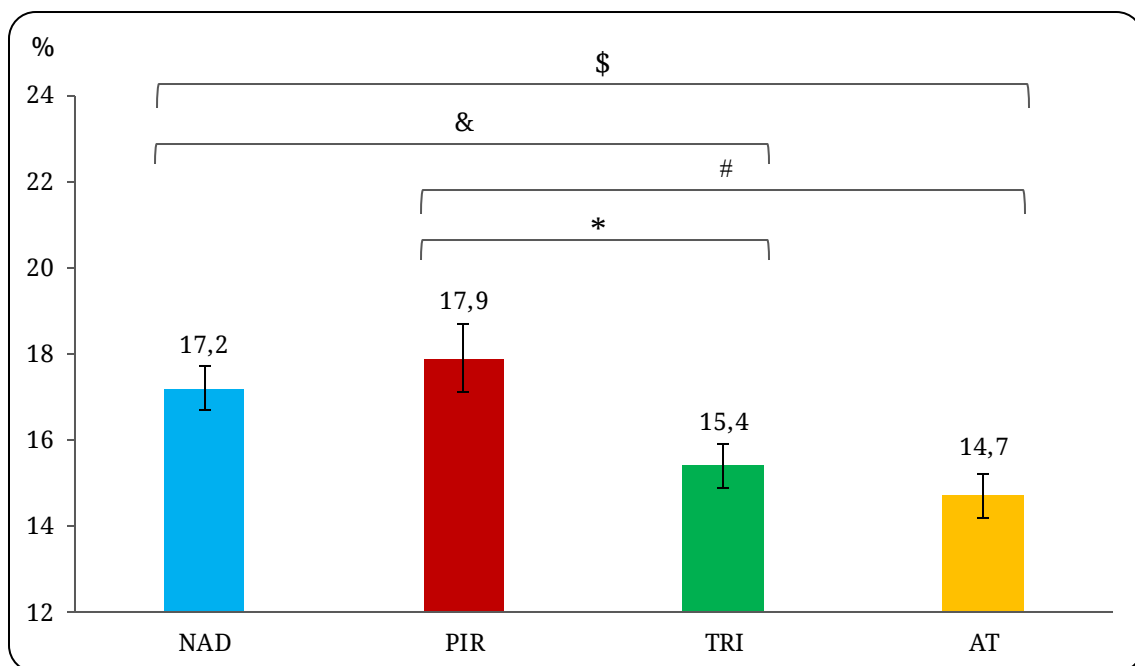


Figura 37: Porcentaje de grasa corporal de los 4 grupos deportivos en el período de transición: (*) $p<0,05$ para PIR vs TRI; (#) $p<0,05$ para PIR vs AT; (&) $p<0,05$ para NAD vs TRI; (\$) $p<0,05$ NAD vs AT (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.3.2. Período de Entrenamiento Genérico (2º_GEN)

Las piragüistas fueron las deportistas con mayor porcentaje de grasa corporal en el período de entrenamiento genérico, siendo la diferencia significativa con respecto a triatletas ($p<0,05$). Asimismo, las nadadoras también presentaron un porcentaje de grasa mayor con respecto a triatletas, encontrándose esta diferencia en el límite de la significación estadística. Por último, las triatletas fueron las deportistas con el porcentaje de grasa más bajo en este período de la temporada sin llegar a alcanzar el nivel de significación con respecto a las atletas.

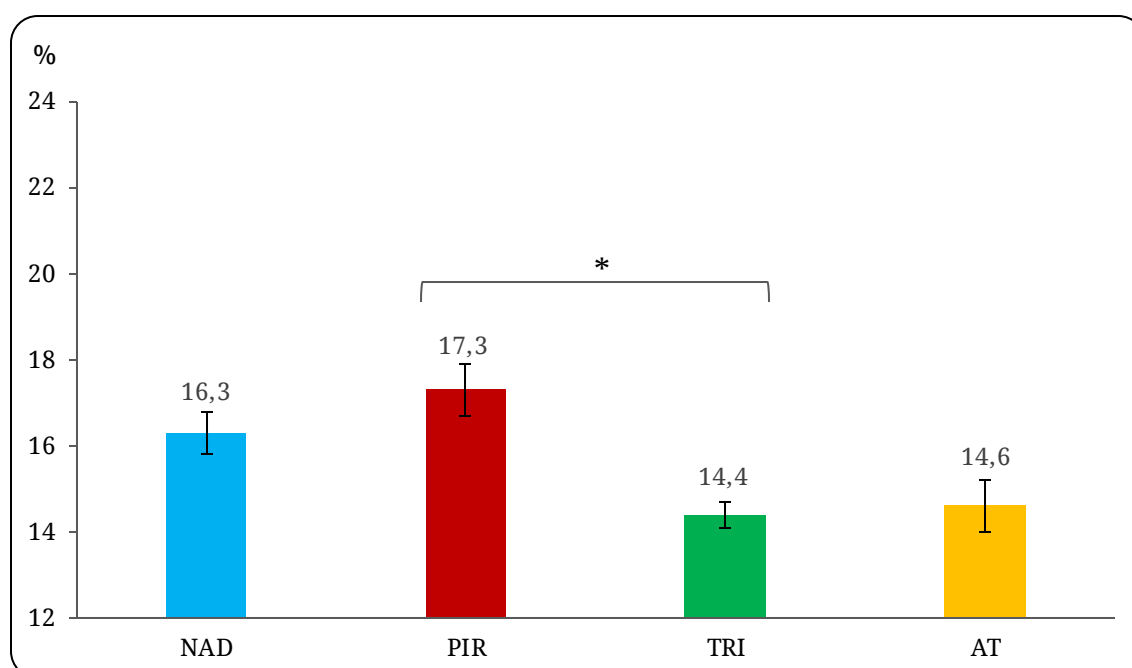


Figura 38: Porcentaje de grasa corporal de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento genérico: (*) $p<0,05$ para PIR vs TRI (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.3.3. Período de Entrenamiento Específico (3º_ESPEC)

Las piragüistas fueron las deportistas con mayor porcentaje de grasa corporal en el período de entrenamiento específico, siendo la diferencia significativa con respecto a triatletas ($p<0,05$). Asimismo, el porcentaje de grasa corporal de las nadadoras fué mayor con respecto a las triatletas y atletas pero sin llegar a alcanzar el nivel de significación estadística. Por último, las atletas fueron las deportistas con el porcentaje de grasa más bajo en este período de la temporada, sin llegar a alcanzar el nivel de significación con respecto al resto de grupos.

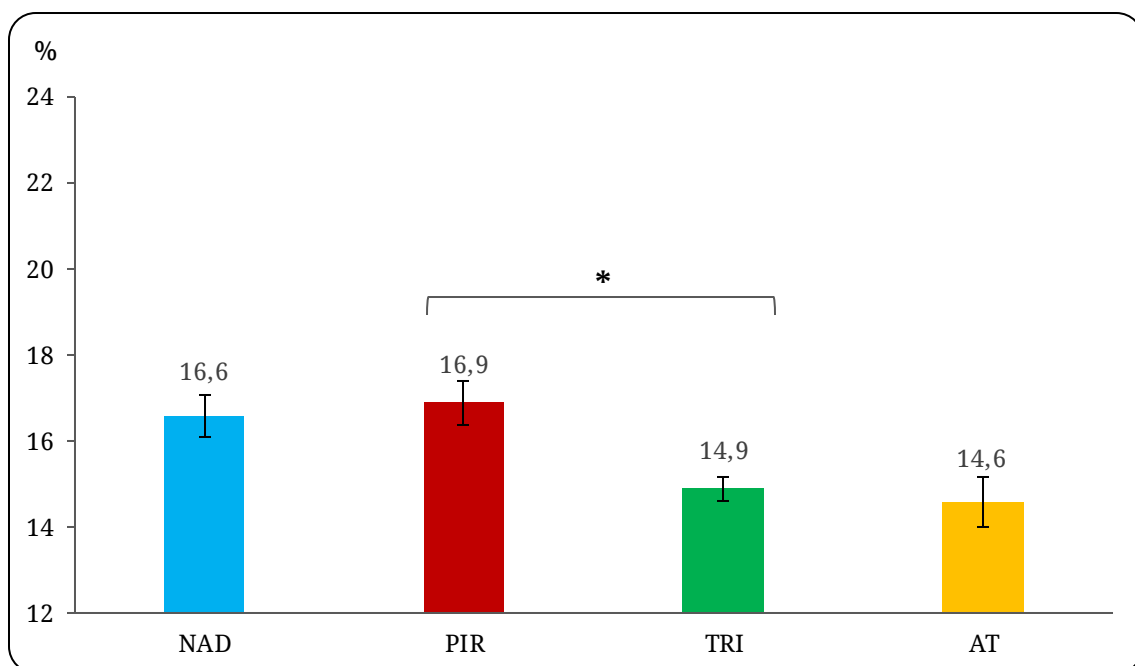


Figura 39: Porcentaje de grasa corporal de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento específico: (*) $p<0,05$ para PIR vs TRI (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.3.4. Período de Competición (4º_COMP)

Las nadadoras fueron las deportistas que mostraron mayor porcentaje de grasa corporal en el período de competición, con respecto al resto de grupos, sin llegar a alcanzar el nivel de significación estadística en ningún caso. Asimismo, las atletas fueron las deportistas con el porcentaje de grasa corporal más bajo en este período de la temporada.

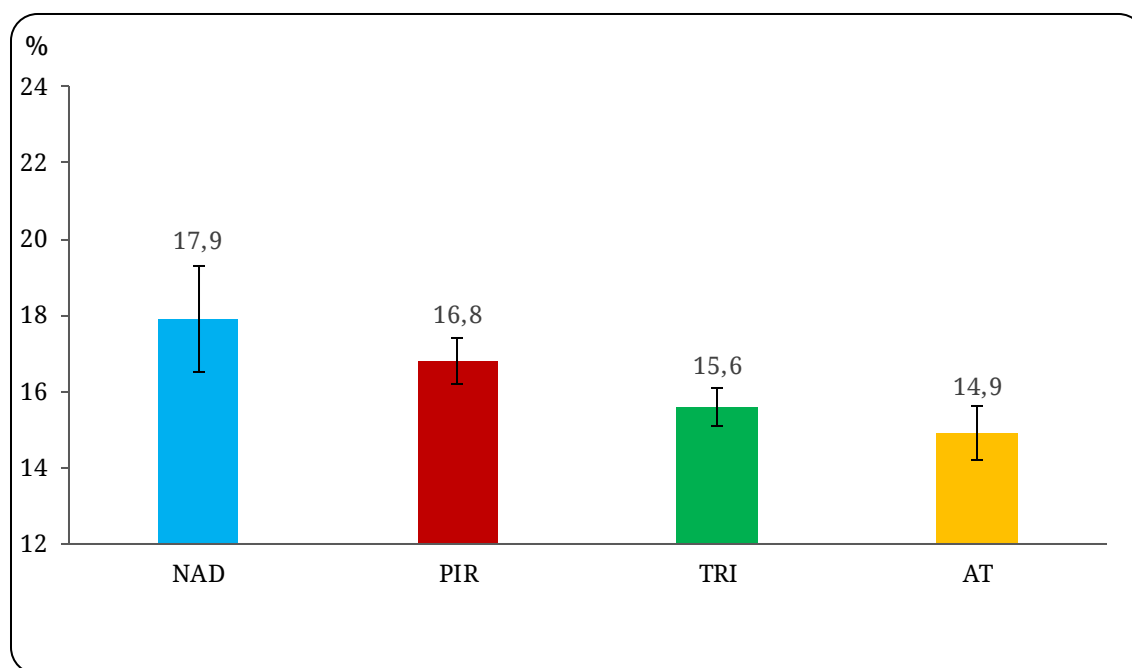


Figura 40: Porcentaje de grasa corporal de los 4 grupos deportivos en el período de competición (valores expresados como $X \pm EEM$).

2. Estudio Longitudinal

2.1. Nadadoras (NAD)

La evolución de los parámetros de composición corporal en las nadadoras, a lo largo de la temporada, aparece recogidas a continuación.

NAD (n= 24)	1º_TRANS	2º_GEN	3º_ESPEC	4º_COMP
PECO (Kg)	61,9 ± 0,9	62,5 ± 0,9	63,4 ± 0,8	64,5 ± 0,9
IMC (Kg/m ²)	20,6 ± 0,2	20,7 ± 0,3	20,9 ± 0,3	21,1 ± 0,3
GRAS (%)	17,2 ± 0,5	16,3 ± 0,5	16,6 ± 0,5	17,9 ± 1,4

Tabla 16: Evolución de la composición corporal de las nadadoras a lo largo de la temporada. (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.1.1. Peso Corporal

Se confirmó un aumento progresivo del peso corporal en las nadadoras a lo largo de los distintos períodos, sin llegar en ningún momento al nivel de significación estadística con respecto al peso del período de transición. El peso más alto de las nadadoras se registró en el período de competición.

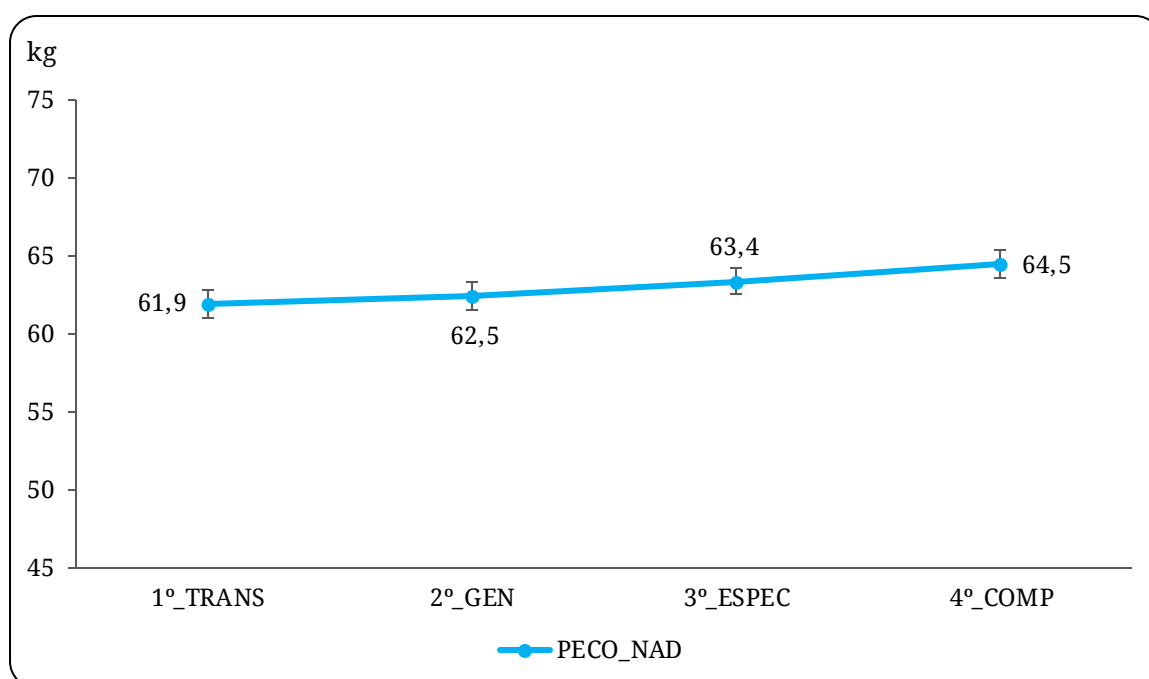


Figura 41: Evolución del peso corporal de las nadadoras a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm \text{EEM}$).

2.1.2. Índice de Masa Corporal (IMC)

No se observan cambios estadísticamente significativos en el índice de masa corporal de las nadadoras en los distintos períodos de estudio, observándose un valor de índice de masa corporal en el período de competición similar al registrado en el período de transición.

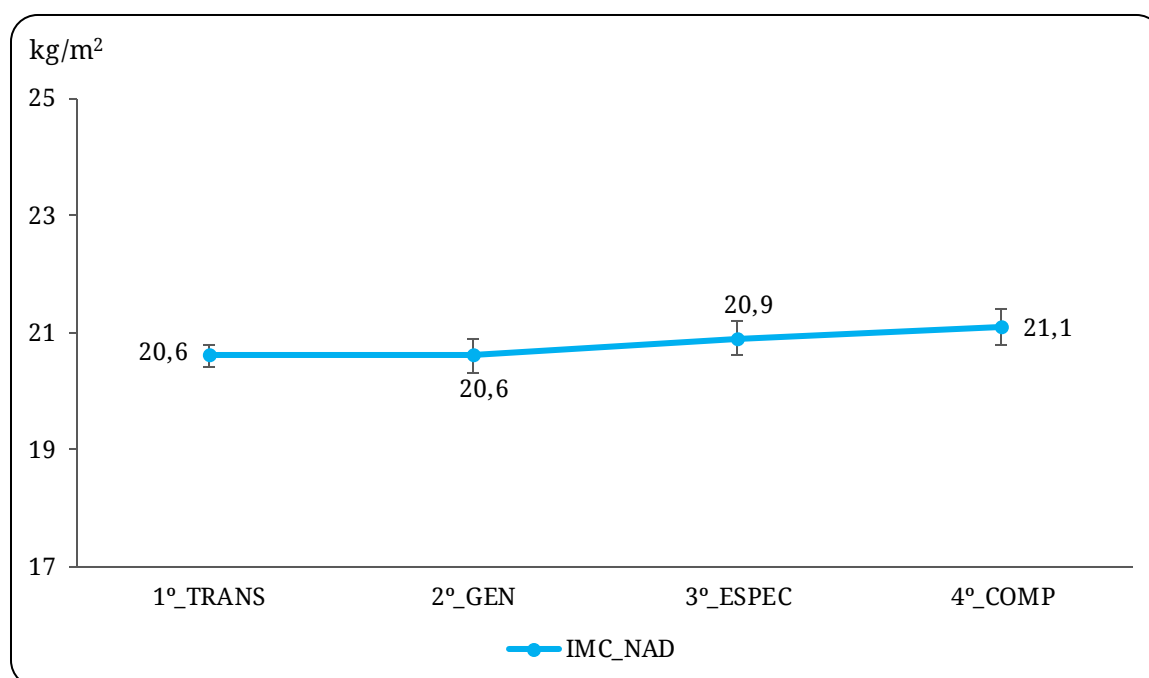


Figura 42: Evolución del índice de masa corporal en las nadadoras (NAD) a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm \text{EEM}$).

2.1.3. Porcentaje de Grasa Corporal (GRAS)

En el período de entrenamiento genérico el porcentaje de grasa corporal de las nadadoras disminuyó significativamente con respecto al período de transición ($p<0,05$), alcanzándose en este momento de la temporada el porcentaje de grasa más bajo observado en este grupo. El porcentaje de grasa alcanzado en el período de competición fué similar al registrado en el período de transición.

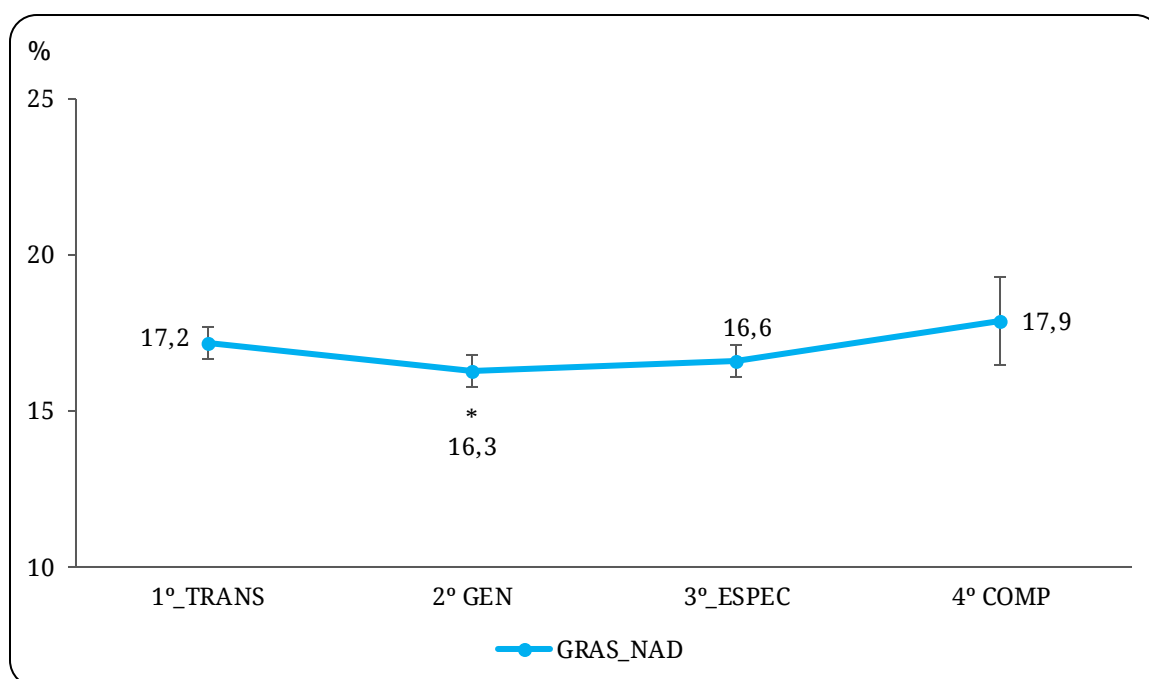


Figura 43: Evolución del porcentaje de grasa corporal en las nadadoras a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 2º_GEN vs 1º_TRANS (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.2. Piragüistas (PIR)

La evolución de los parámetros de composición corporal en las piragüistas, a lo largo de la temporada, aparece representada a continuación.

PIR (n= 16)	1º_TRANS	2º_GEN	3º_ESPEC	4º_COMP
PECO (Kg)	68,2 ± 1,7	70,1 ± 2,0	69,8 ± 1,7	70,0 ± 2,2
IMC (Kg/m²)	23,1 ± 0,4	23,8 ± 0,3	23,7 ± 0,3	23,9 ± 0,3
GRAS (%)	17,9 ± 0,8	17,3 ± 0,6	16,9 ± 0,5	16,8 ± 0,6

Tabla 17: Evolución de la composición corporal en las piragüistas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.2.1. Peso Corporal (PECO)

No se observan cambios estadísticamente significativos en el peso corporal de las piragüistas en los distintos períodos de estudio, observándose un peso ligeramente más alto en el período de competición con respecto al registrado en el período de transición.

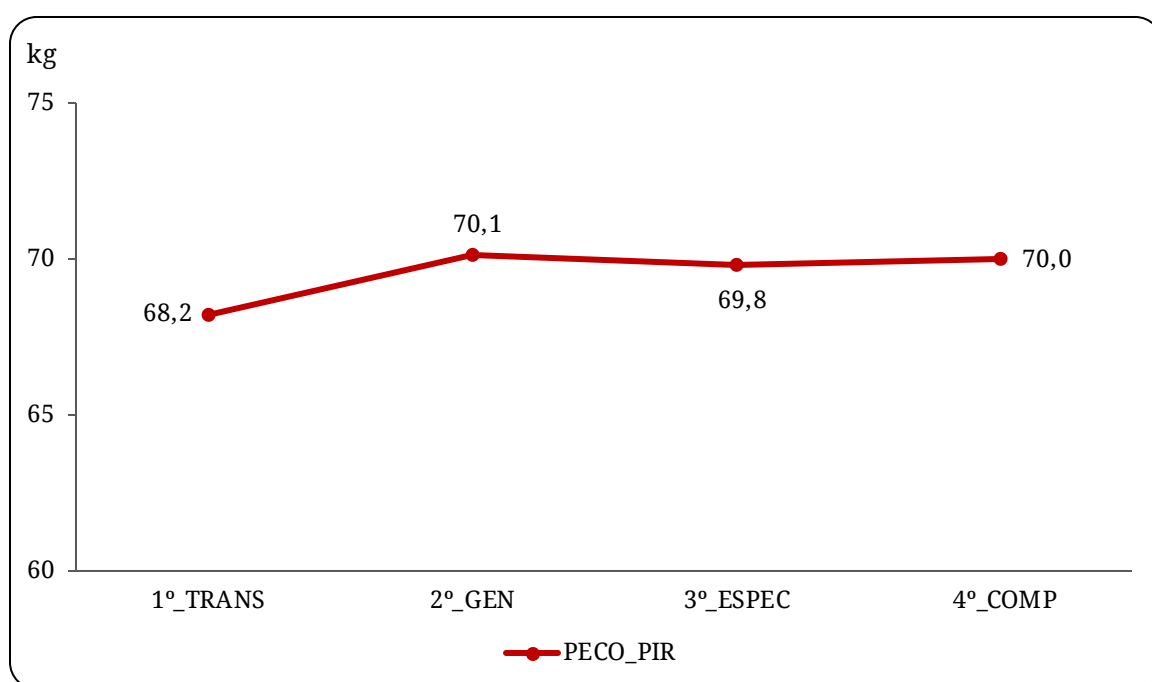


Figura 44: Evolución del peso corporal en las piragüistas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.2.2. Índice de Masa Corporal (IMC)

No se observan cambios estadísticamente significativos en el índice de masa corporal de las piragüistas en los distintos períodos de estudio, manteniéndose en valores similares a lo largo de toda la temporada.

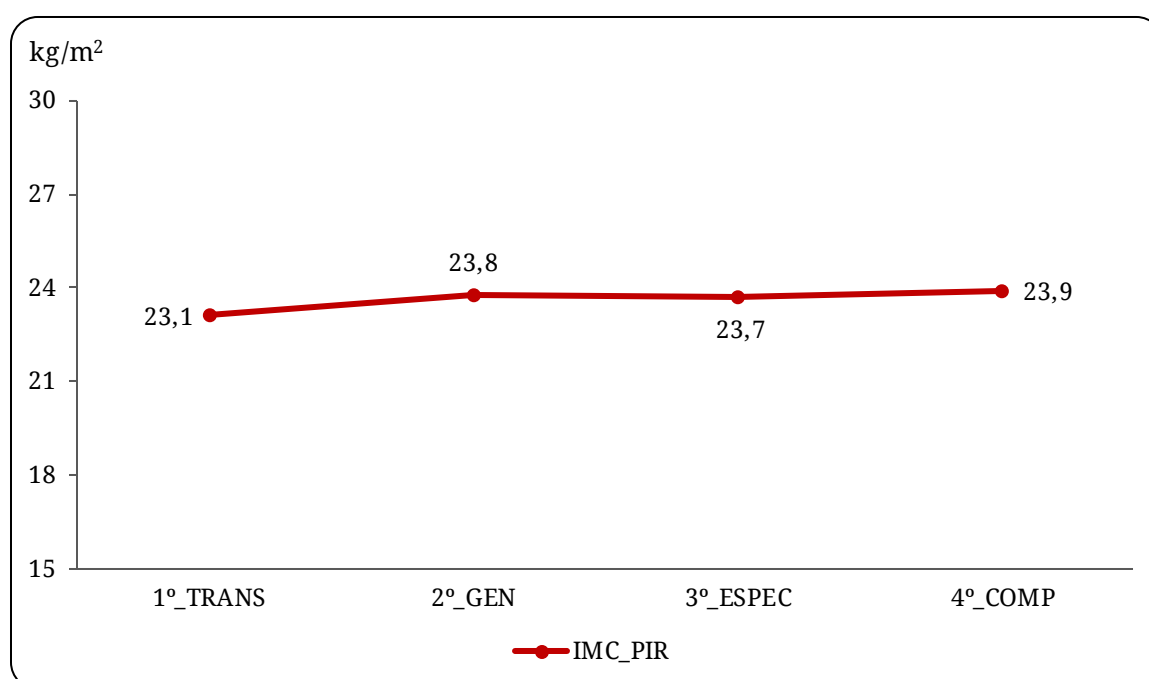


Figura 45: Evolución del índice de masa corporal en las piragüistas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.2.3. Porcentaje de Grasa Corporal (GRAS)

En los períodos de entrenamiento genérico y específico el porcentaje de grasa corporal de las piragüistas disminuyó significativamente con respecto al período de transición ($p<0,05$). Asimismo, el porcentaje de grasa alcanzado en el período de competición fué el más bajo de la temporada, siendo significativamente menor con respecto al registrado en los períodos de transición y entrenamiento genérico ($p<0,05$).

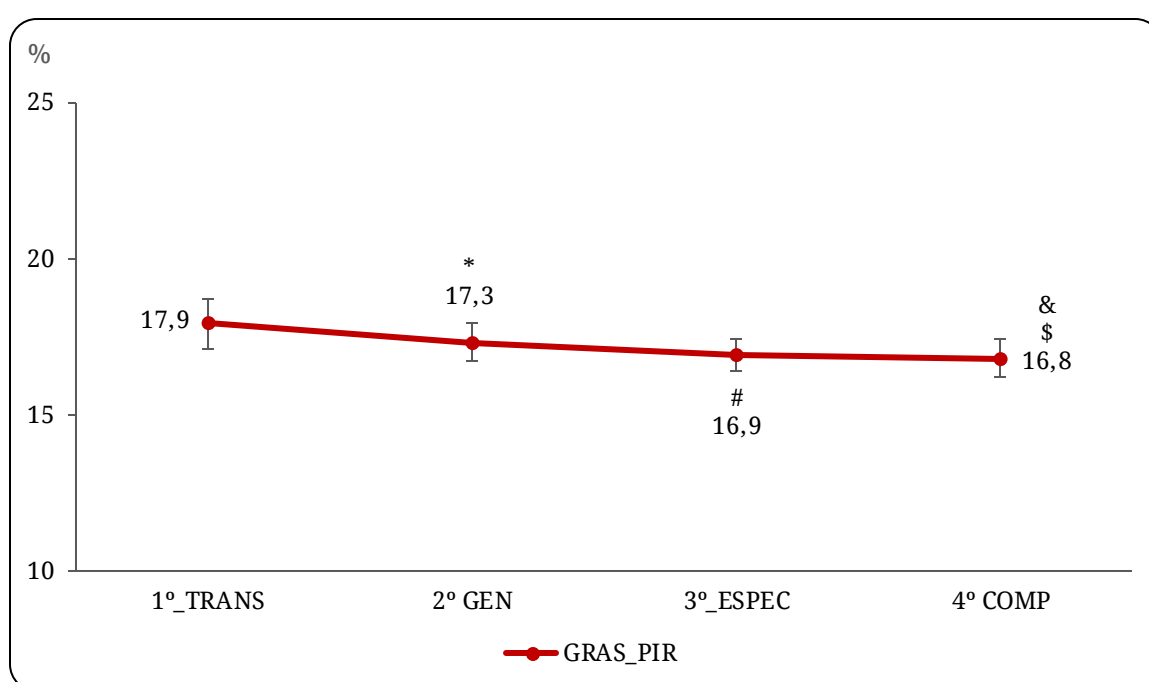


Figura 46: Evolución del porcentaje de grasa corporal en las piragüistas (PIR) a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 2°_GEN vs 1°_TRANS; (#) $p<0,05$ para 3°_ESPEC vs 1°_TRANS; (&) $p<0,05$ para 4°_COMP vs 1°_TRANS; (\$) $p<0,05$ para 4°_COMP vs 2°_GEN (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.3. Triatletas (TRI)

La evolución de los parámetros de composición corporal en triatletas, a lo largo de la temporada, aparecen representados a continuación.

TRI (n= 16)	1º_TRANS	2º_GEN	3º_ESPEC	4º_COMP
PECO (Kg)	54,0 ± 0,9	51,9 ± 0,7	52,1 ± 1,1	53,5 ± 1,3
IMC (Kg/m ²)	20,5 ± 0,3	20,4 ± 0,2	20,8 ± 0,3	20,7 ± 0,2
GRAS (%)	15,4 ± 0,5	14,4 ± 0,3	14,9 ± 0,3	15,6 ± 0,5

Tabla 18: Evolución de la composición corporal en las triatletas (TRI) a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.3.1. Peso Corporal

Se observa una disminución del peso corporal en el período de entrenamiento genérico con respecto al período de transición sin llegar a alcanzar el nivel de significación estadística. En el período de competición se alcanza un peso similar al registrado en el período de transición.

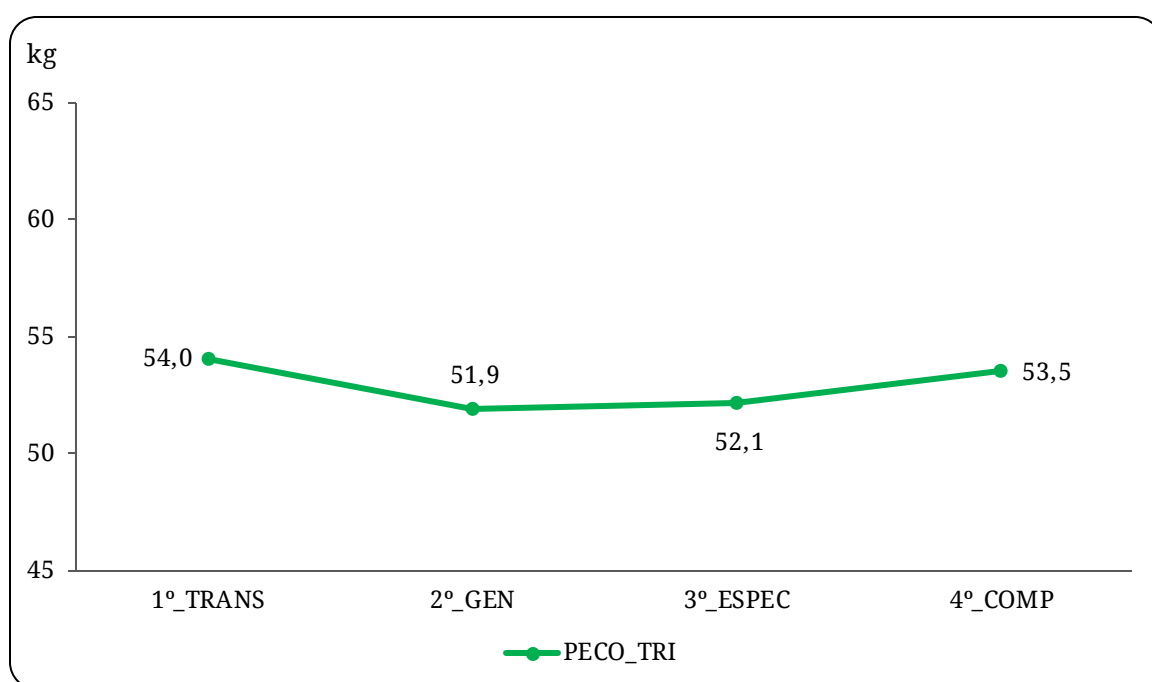


Figura 47: Evolución del peso corporal en las triatletas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.3.2. Índice de Masa Corporal (IMC)

No se observan cambios estadísticamente significativos en el índice de masa corporal de las triatletas en los distintos períodos de estudio, observándose valores similares a lo largo de toda la temporada.

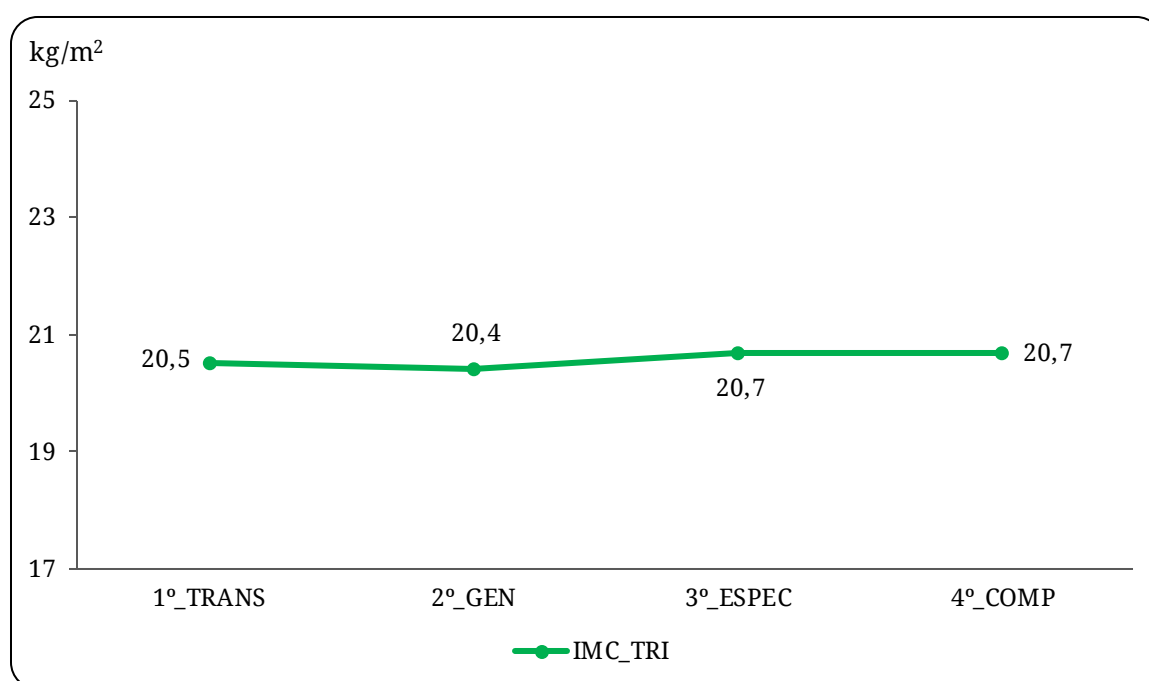


Figura 48: Evolución del índice de masa corporal en las triatletas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.3.3. Porcentaje de Grasa Corporal (GRAS)

Se observa una disminución del porcentaje de grasa corporal en el período de entrenamiento genérico con respecto al período de transición, sin llegar a alcanzar el nivel de significación estadística. En el período de competición se alcanza un porcentaje de grasa similar al registrado en el período de transición.

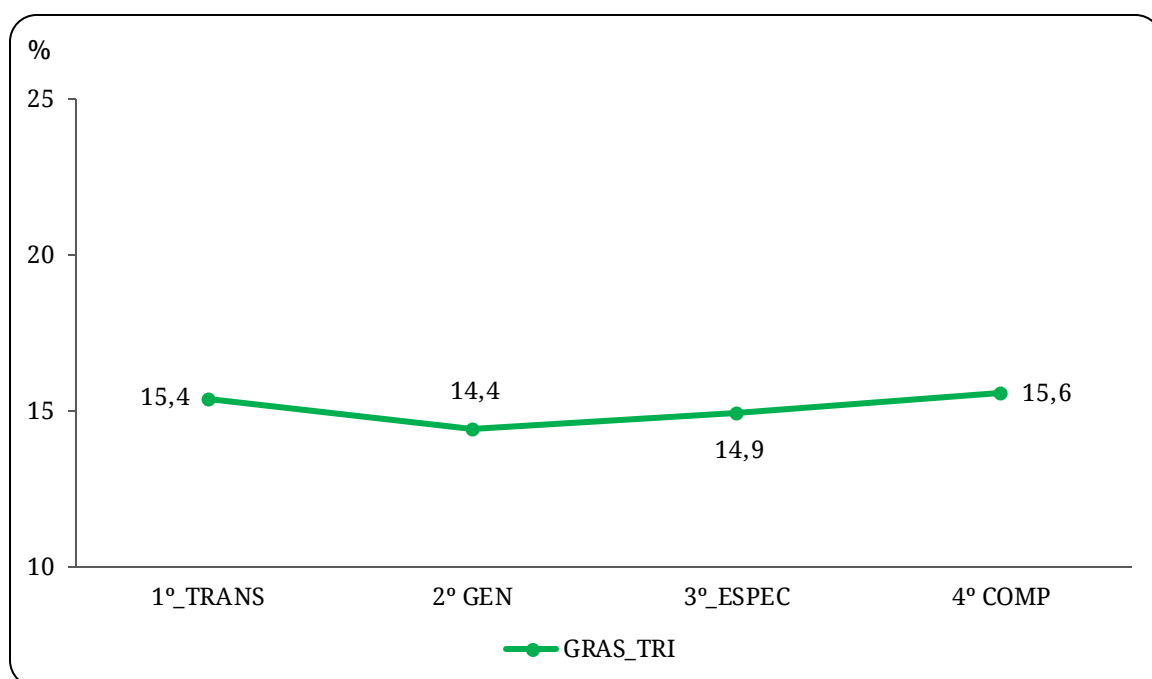


Figura 49: Evolución del porcentaje de grasa corporal en las triatletas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.4. Atletas (AT)

La evolución de los parámetros de composición corporal en las atletas (AT), a lo largo de la temporada, aparecen representados a continuación.

AT (n= 12)	1°_TRANS	2°_GEN	3°_ESPEC	4°_COMP
PECO (Kg)	58,1 ± 1,8	55,7 ± 1,6	54,9 ± 1,5	54,8 ± 1,7
IMC (Kg/m²)	20,1 ± 0,3	20,0 ± 0,2	19,8 ± 1,8	19,7 ± 0,2
GRAS (%)	14,7 ± 0,5	14,6 ± 0,6	14,6 ± 0,6	14,9 ± 0,7

Tabla 19: Evolución de la composición corporal en las atletas a lo largo de la temporada (valores expresados como X ± EEM).

2.4.1. Peso Corporal (PECO)

El peso corporal de las atletas disminuyó progresivamente a lo largo de la temporada, observándose un descenso estadísticamente significativo en los periodos de entrenamiento específico y competición, respecto al periodo de transición ($p < 0,05$). Asimismo, el peso más bajo se alcanzó en el periodo de entrenamiento específico y se mantuvo estable en el periodo de competición.

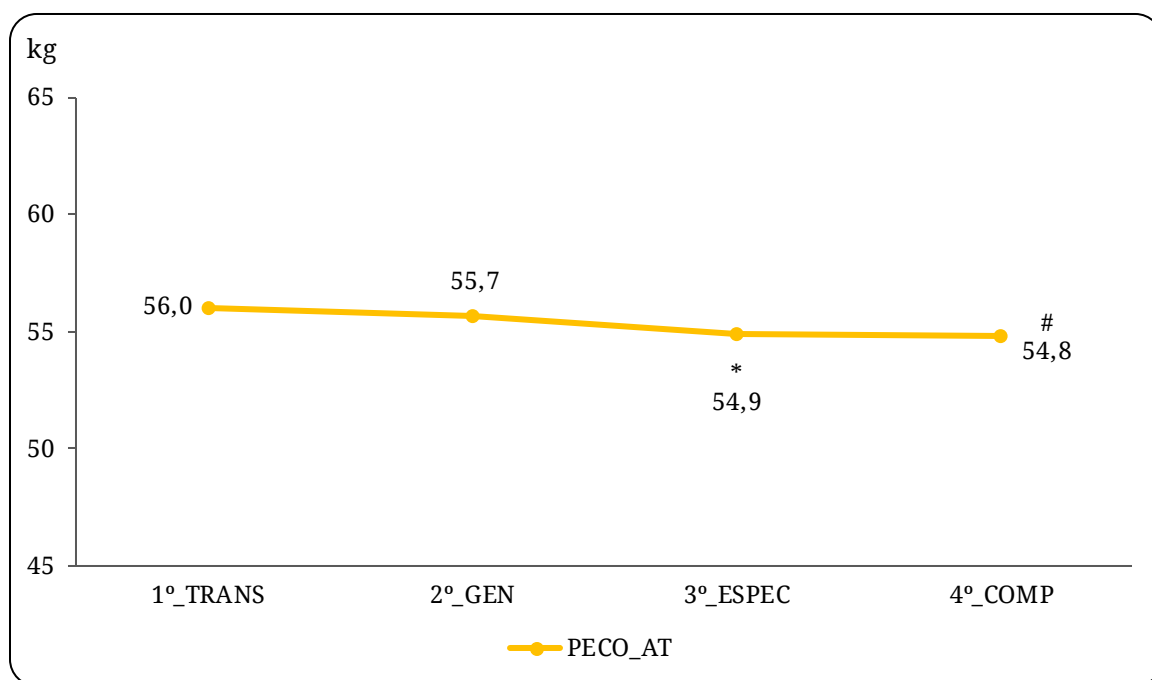


Figura 50: Evolución del peso corporal en las atletas a lo largo de la temporada: (*) $p < 0,05$ para 3º_ESPEC vs 1º_TRANS; (#) $p < 0,05$ para 4º_COMP vs 1º_TRANS (valores expresados como $\bar{X} \pm \text{EEM}$).

2.4.2. Índice de Masa Corporal (IMC)

El IMC de las atletas disminuyó progresivamente a lo largo de la temporada, alcanzando el nivel de significación estadística en los períodos de entrenamiento específico y competición, con respecto al período de transición ($p < 0,05$).

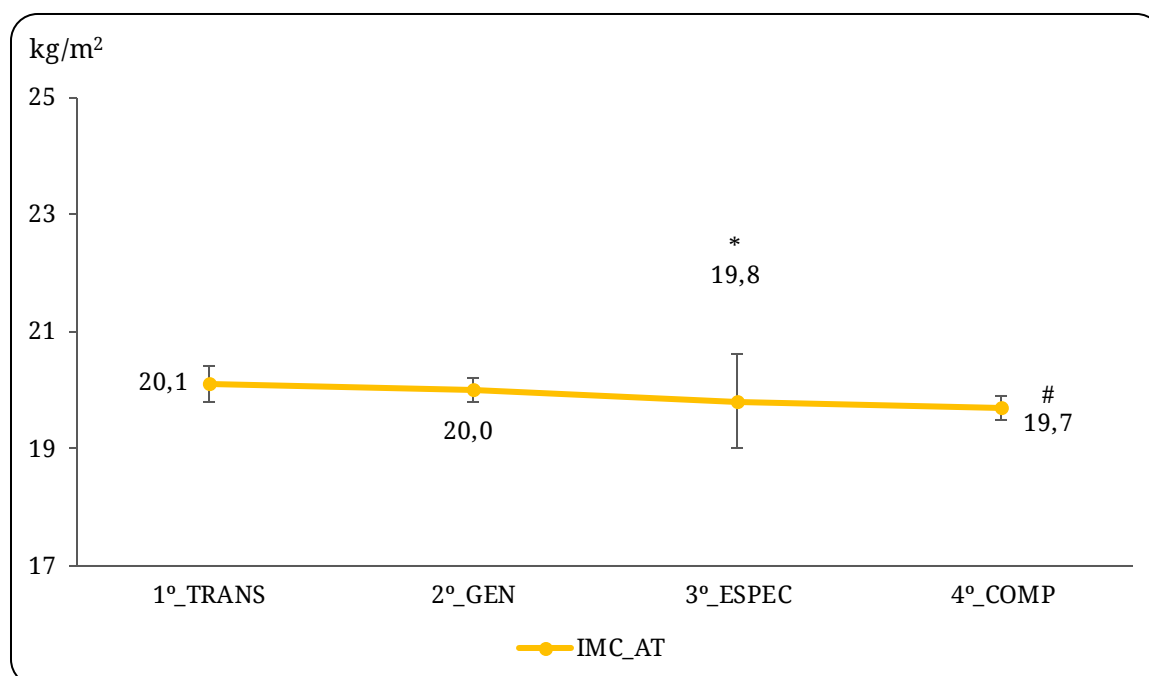


Figura 51: Evolución del IMC en las atletas a lo largo de la temporada: (*) $p < 0,05$ para 3º_ESPEC vs 1º_TRANS; (#) $p < 0,05$ para 4º_COMP vs 1º_TRANS (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.4.3. Porcentaje de Grasa Corporal (GRAS)

No se observan cambios en el porcentaje de grasa corporal de las atletas en los distintos períodos de estudio, observándose valores similares a lo largo de toda la temporada.

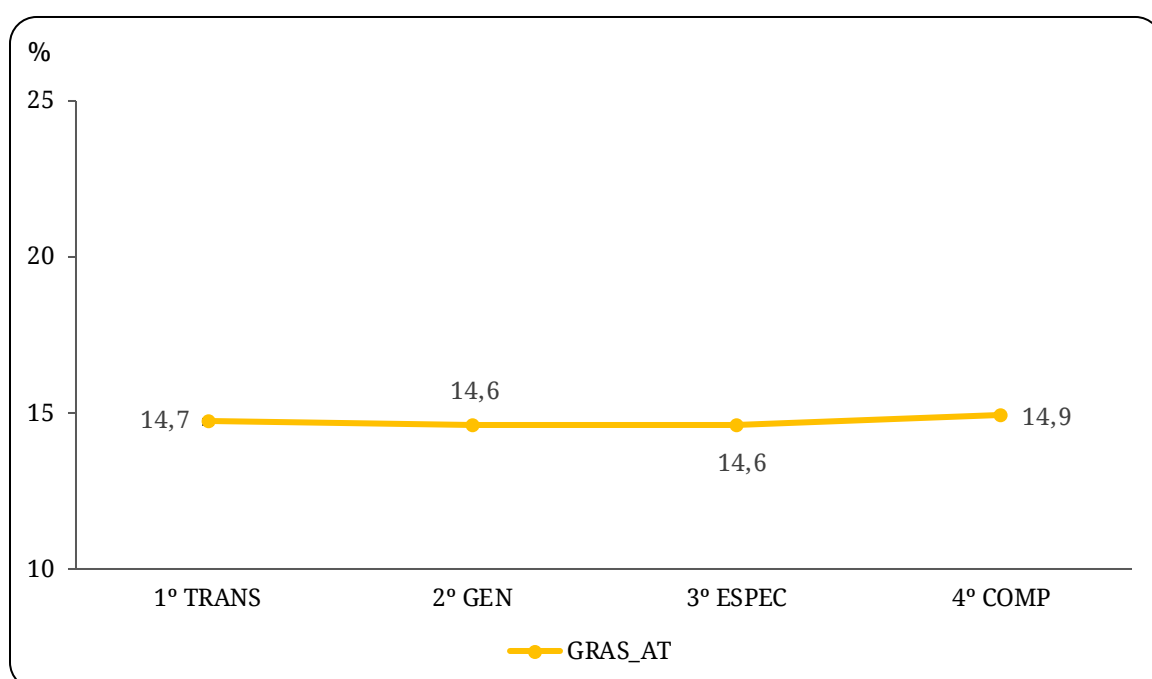


Figura 52: Evolución del porcentaje de grasa corporal en las atletas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.5. Comparativa Grupal de la Composición Corporal

2.5.1. Peso (PECO)

La evolución comparada del peso corporal (PECO) en los 4 grupos deportivos, a lo largo de la temporada, aparece representada a continuación.

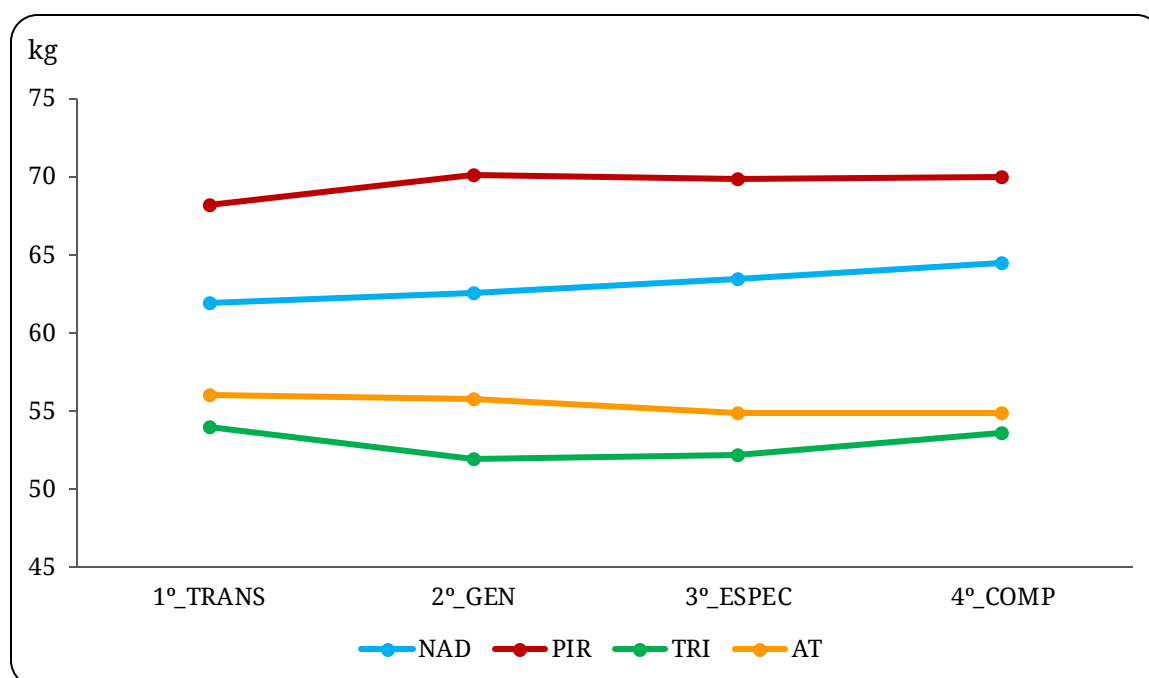


Figura 53: Evolución comparada del peso corporal, en los 4 grupos deportivos, a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

El grupo con mayor PECO fueron las PIR seguido de NAD, AT y TRI en último lugar, siendo este último grupo el de menor PECO. Esta diferencia entre grupos se mantuvo constante a lo largo de toda la temporada ($PIR > NAD > AT > TRI$).

2.5.2. IMC (IMC)

La evolución comparada del índice de masa corporal (IMC) en los 4 grupos deportivos, a lo largo de la temporada, aparece representada a continuación.

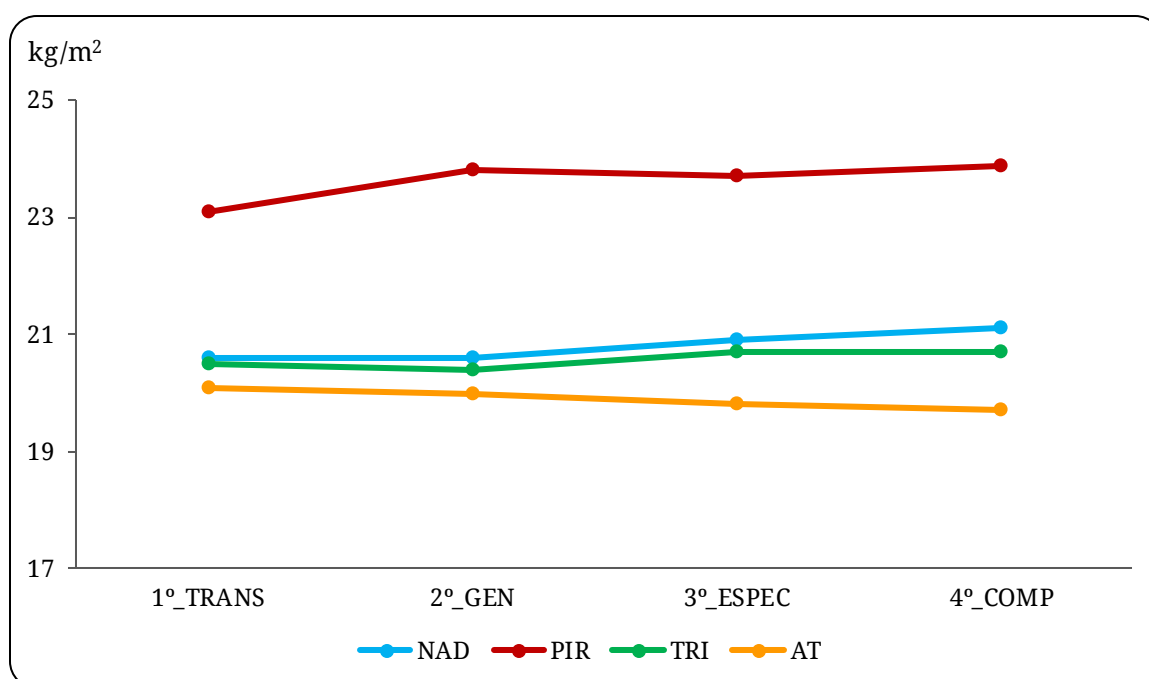


Figura 54: Evolución comparada del índice de masa corporal, en los 4 grupos deportivos, a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

El grupo con mayor IMC fueron las PIR seguido de NAD, AT y TRI en último lugar, siendo este último el de menor IMC. Al igual que sucedió con el PECO, las diferencias de IMC entre grupos se mantuvieron constantes a lo largo de toda la temporada ($PIR > NAD > AT > TRI$).

2.5.3. Porcentaje de Grasa (%)

La evolución comparada del porcentaje de grasa corporal (GRAS) en los 4 grupos deportivos, a lo largo de la temporada, aparece representada a continuación.

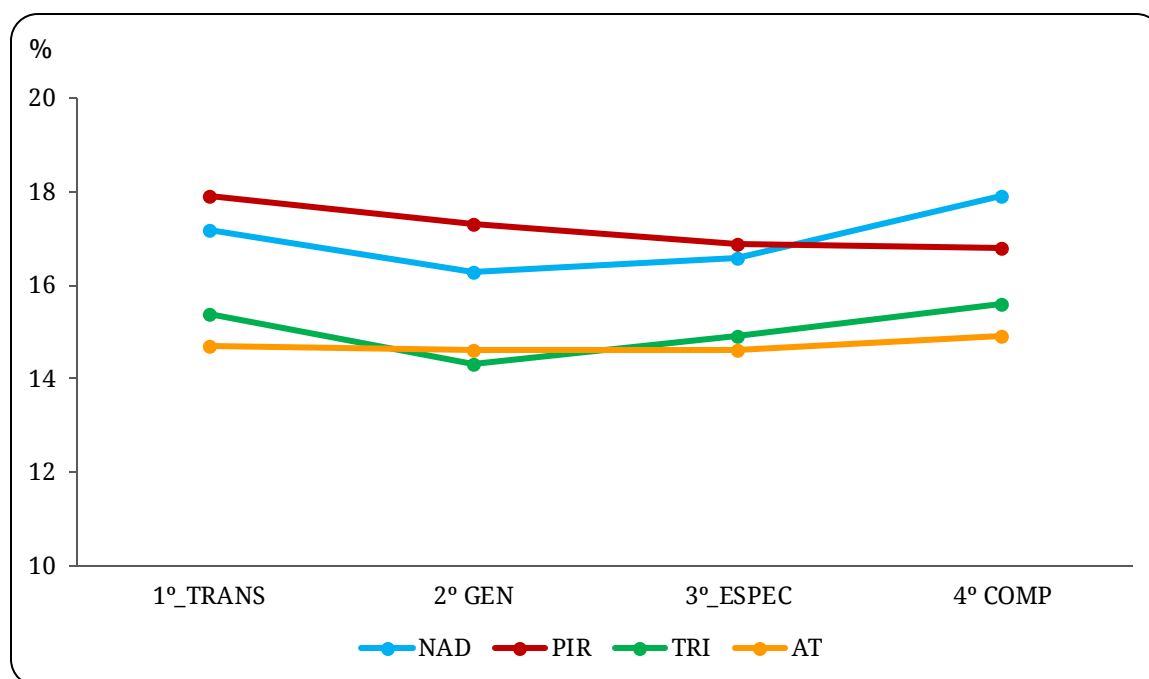


Figura 55: Evolución comparada del porcentaje de grasa corporal, en los 4 grupos deportivos, a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

En el 1°_TRANS, el grupo con mayor porcentaje de grasa fueron las PIR seguido de NAD, TRI y AT en último lugar con el porcentaje más bajo (PIR > NAD > TRI > AT). En el 4°_COMP las NAD invirtieron el orden con respecto a PIR pasando a ocupar el primer lugar (NAD > PIR > TRI > AT).

4. Hormonas

1. Estudio Transversal

1.1. Período de Transición (1º_TRANS)

Los valores hormonales de los 4 grupos deportivos, correspondientes al primer período de la temporada o período de transición (1º_TRANS), aparecen recogidos a continuación.

	NAD (n = 24)	PIR (n = 16)	TRI (n = 16)	AT (n = 12)
LEP (ng/mL)	5,5 ± 0,4	11 ± 1,2	6,3 ± 0,7	4,9 ± 0,4
PRL (ng/mL)	11,4 ± 1,2	26,6 ± 3,4	17,6 ± 1,7	17,0 ± 0,8
GH (ng/mL)	3,2 ± 0,5	2,2 ± 0,6	3,3 ± 0,7	5,0 ± 0,5
IGF-1 (ng/mL)	201,0 ± 20,0	47,0 ± 9,0	63,0 ± 6,0	113,0 ± 14,0
LH (mU/mL)	8,1 ± 1,0	5,8 ± 0,9	4,1 ± 0,7	17,6 ± 4,4
TEST (ng/dL)	29,7 ± 1,6	43,0 ± 3,8	49,9 ± 3,9	31,1 ± 0,6
CORT (ng/mL)	16,4 ± 1,0	26,7 ± 1,9	24,3 ± 2,0	18,0 ± 1,6
E2 (pg/mL)	44,0 ± 7,5	69,2 ± 13,7	61,1 ± 17,3	45,8 ± 3,4

Tabla 20: Perfiles hormonales de los 4 grupos deportivos en el período de transición (valores expresados como X ± EEM).

1.1.1. Leptina (LEP)

Las piragüistas fueron el grupo deportivo que presentó los niveles de leptina más altos del período de transición, siendo la diferencia significativa con respecto al resto de grupos ($p<0,05$). El grupo con los niveles más bajos de leptina en este período fueron las atletas, no siendo significativa la diferencia con respecto a nadadoras y triatletas.

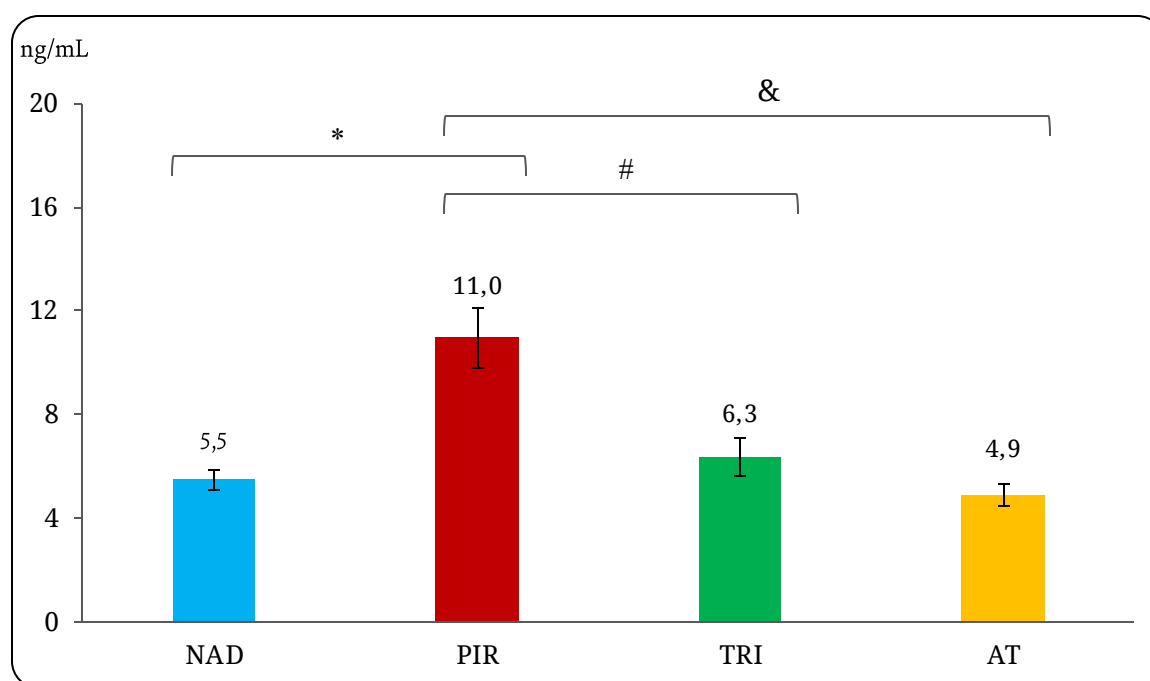


Figura 56: Perfil de leptina de los 4 grupos deportivos en el período de transición: (*) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (#) $p<0,05$ para PIR vs TRI; (&) $p<0,05$ para PIR vs AT (valores expresados como $X\pm EEM$).

1.1.2. Prolactina (PRL)

El grupo de piragüistas presentó los niveles de prolactina más altos del período de transición, siendo la diferencia significativa con respecto a nadadoras ($p<0,05$). Asimismo, las triatletas también presentaron niveles de prolactina significativamente más altos que las nadadoras ($p<0,05$). Por último, el grupo que presentó los niveles más bajos de prolactina en este período fueron las nadadoras.

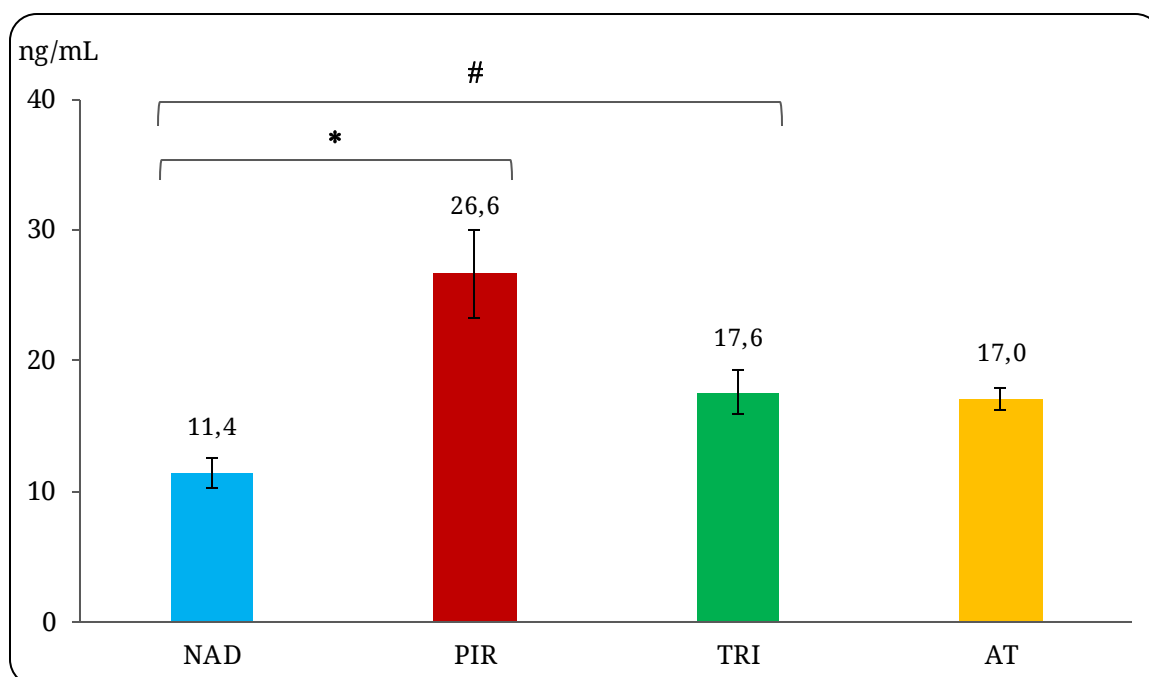


Figura 57: Perfil de PRL de los 4 grupos deportivos en el período de transición: (*) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (#) $p<0,05$ para TRI vs NAD (valores expresados como $X\pm EEM$).

1.1.3. Hormona de Crecimiento (GH)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hormona del crecimiento de los distintos grupos deportivos en el período de transición ($p>0,05$).

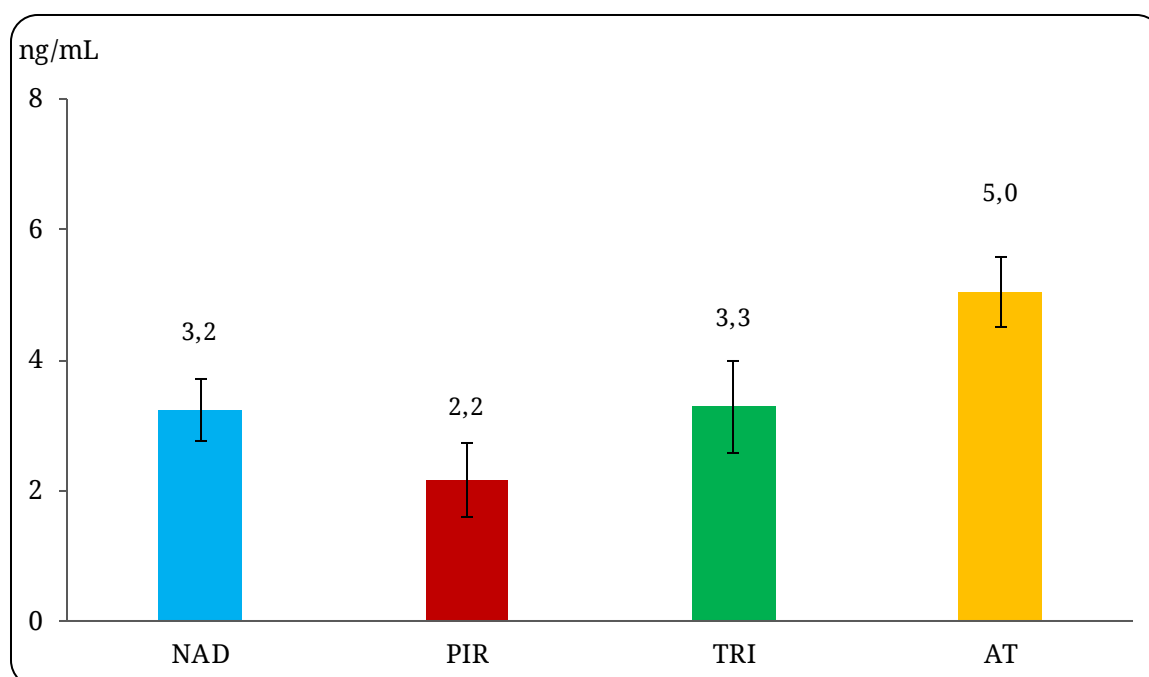


Figura 58: Perfil de hormona del crecimiento de los 4 grupos deportivos en el período de transición (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.1.4. Factor de Crecimiento Similar a Insulina – 1 (IGF-1)

Las nadadoras fueron las deportistas que mostraron los niveles de IGF-1 más altos del período de transición, siendo significativa la diferencia con respecto a piragüistas y triatletas ($p<0,05$). Asimismo, las atletas también presentaron niveles de IGF-1 significativamente más altos con respecto a piragüistas y triatletas ($p<0,05$). Por último, las piragüistas fueron las deportistas con los niveles más bajos de IGF-1 en este período de la temporada.

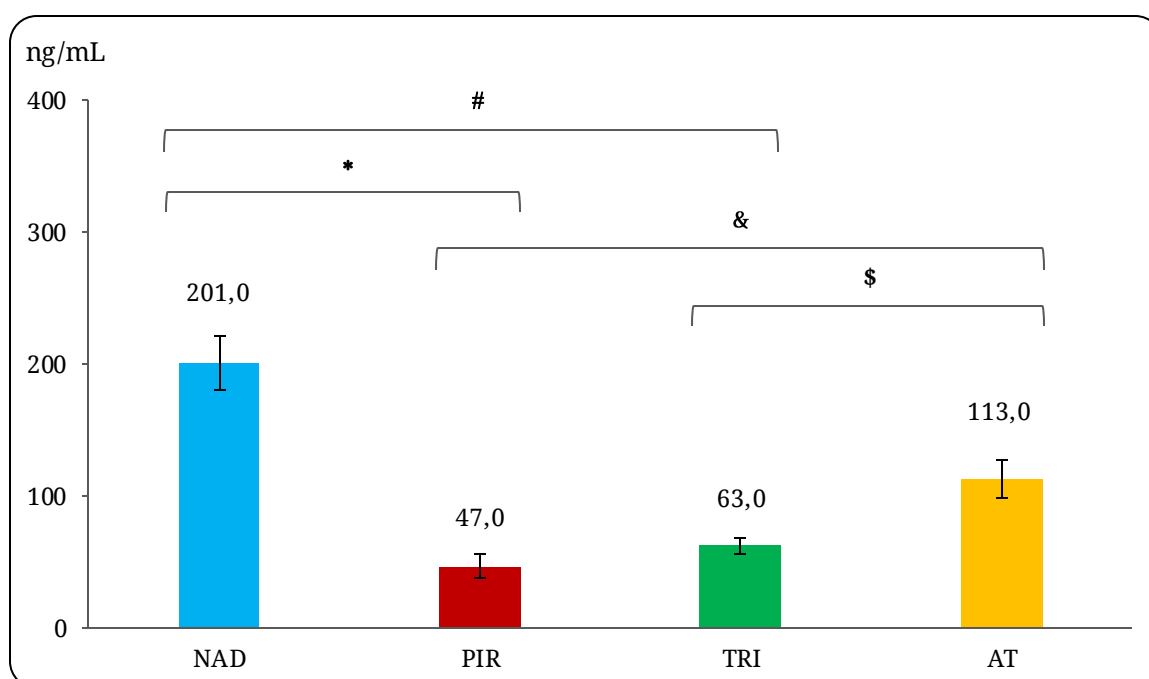


Figura 59: Perfil de IGF-1 de los 4 grupos deportivos en el período de transición: (*) $p<0,05$ para NAD vs PIR; (#) $p<0,05$ para NAD vs TRI; (&) $p<0,05$ para AT vs PIR; (\$) $p<0,05$ para AT vs TRI (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.1.5. Hormona Luteinizante (LH)

Los valores de LH en el período de transición fueron más altos en las atletas con respecto al resto de grupos, sin llegar a alcanzar el nivel de significación estadística. El grupo de triatletas presentó los niveles más bajos de LH en este período de la temporada.

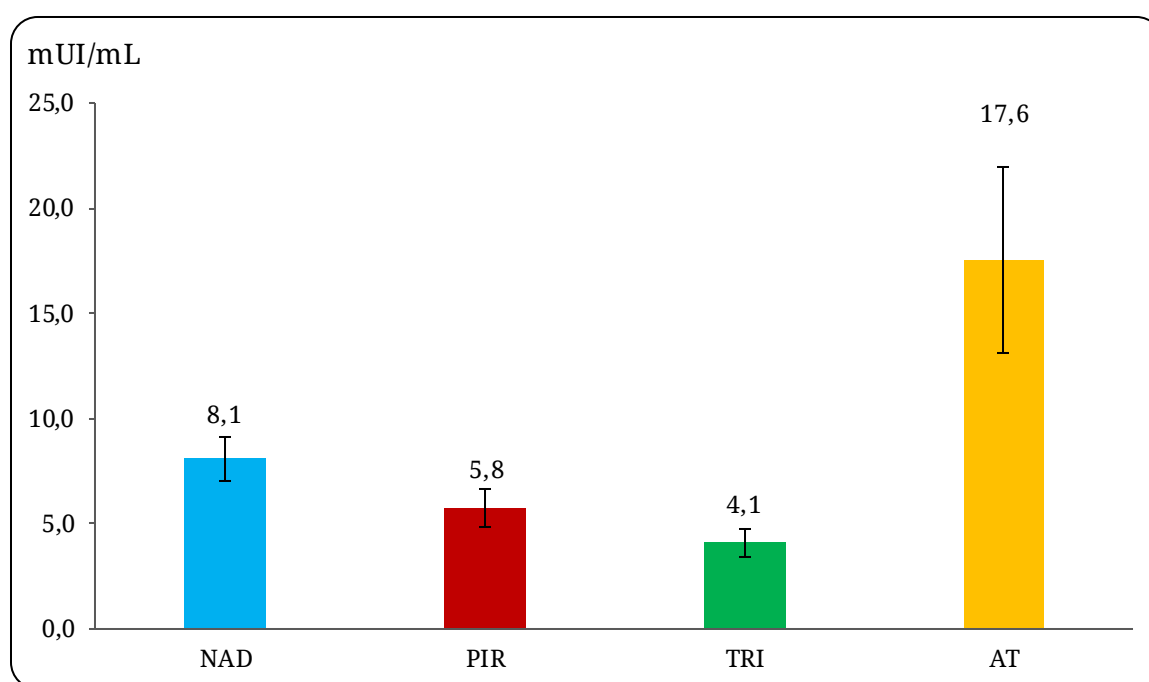


Figura 60: Perfil de LH de los 4 grupos deportivos en el período transición (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.1.6. Testosterona (TEST0)

Las triatletas presentaron los niveles de testosterona más altos del período de transición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a nadadoras ($p<0,05$). Asimismo, las piragüistas también presentaron niveles de testosterona significativamente más altos que las nadadoras ($p<0,05$). Por último, las nadadoras presentaron los niveles más bajos de testosterona de este período de la temporada, sin observarse diferencias significativas con respecto al grupo de atletas.

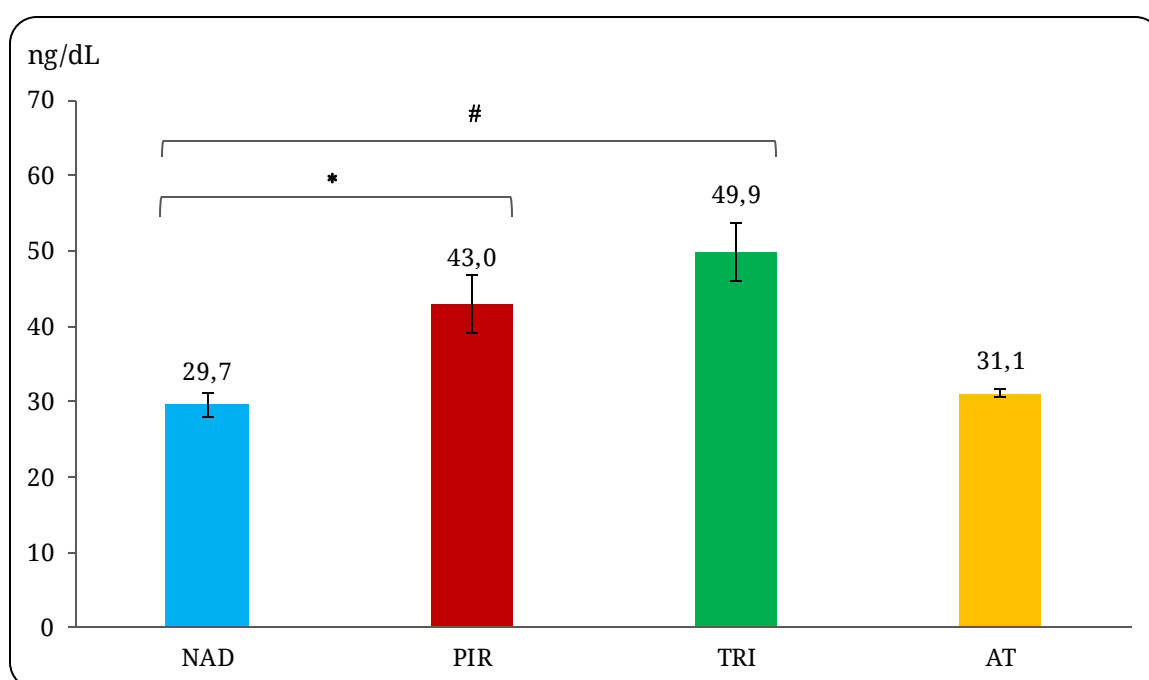


Figura 61: Perfil de testosterona de los 4 grupos deportivos en el período de transición: (*) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (#) $p<0,05$ para TRI vs NAD (valores expresados como $X\pm EEM$).

1.1.7. Cortisol (CORT)

Las piragüistas presentaron los niveles más altos de cortisol del período de transición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a nadadoras ($p<0,05$). Asimismo, las triatletas también mostraron niveles de cortisol significativamente más altos que las nadadoras ($p<0,05$). Por último, las nadadoras fueron las deportistas que tuvieron los niveles más bajos de cortisol de este período de la temporada, sin que la diferencia observada alcanzase el nivel de significación estadística con respecto a las atletas.

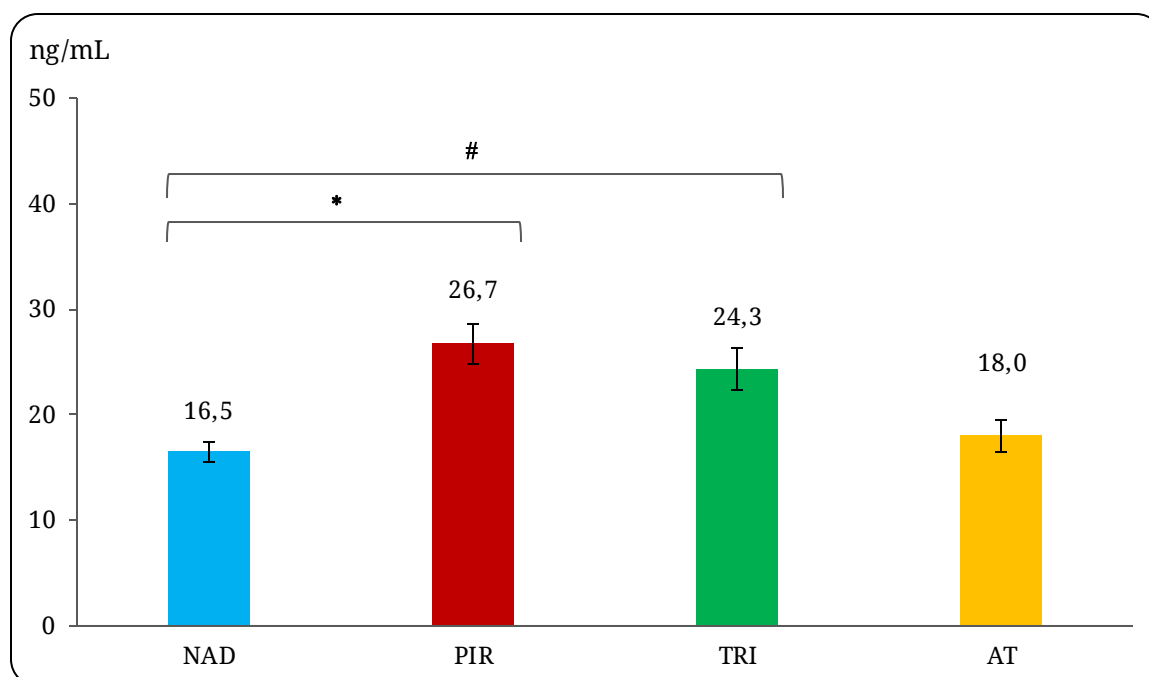


Figura 62: Perfil de cortisol de los 4 grupos deportivos en el período de transición: (*) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (#) $p<0,05$ para TRI vs NAD (valores expresados como $X\pm EEM$).

1.1.8. Estradiol (E2)

Las piragüistas son el grupo que tiene los niveles de E2 más altos del período de transición, comparado con el resto de grupos, siendo la diferencia significativa ($p<0,05$) con respecto a nadadoras y atletas.

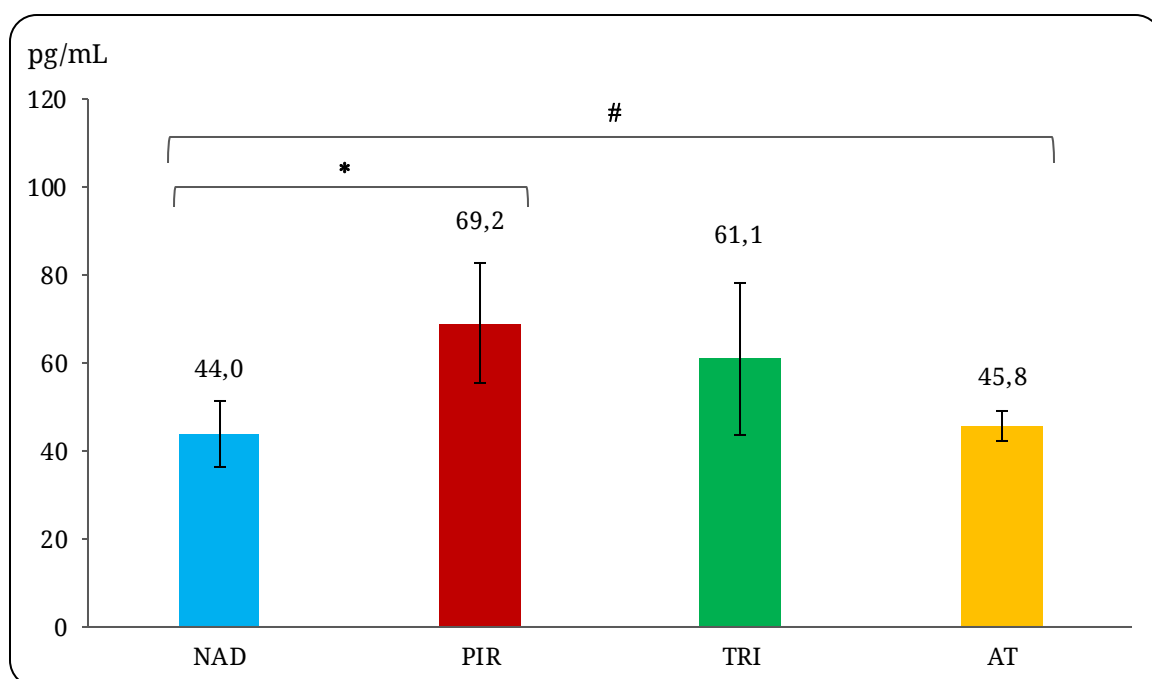


Figura 63: Perfil de estradiol en los 4 grupos deportivos en el período de transición: (*) $p<0,05$ para NAD vs PIR; (#) $p<0,05$ para NAD vs AT (valores expresados como $X\pm EEM$).

Si representamos los valores de E2 en función de que la concentración obtenida sea \leq a 35 ng/ml, o bien superior a este punto de corte, obtenemos la siguiente gráfica:

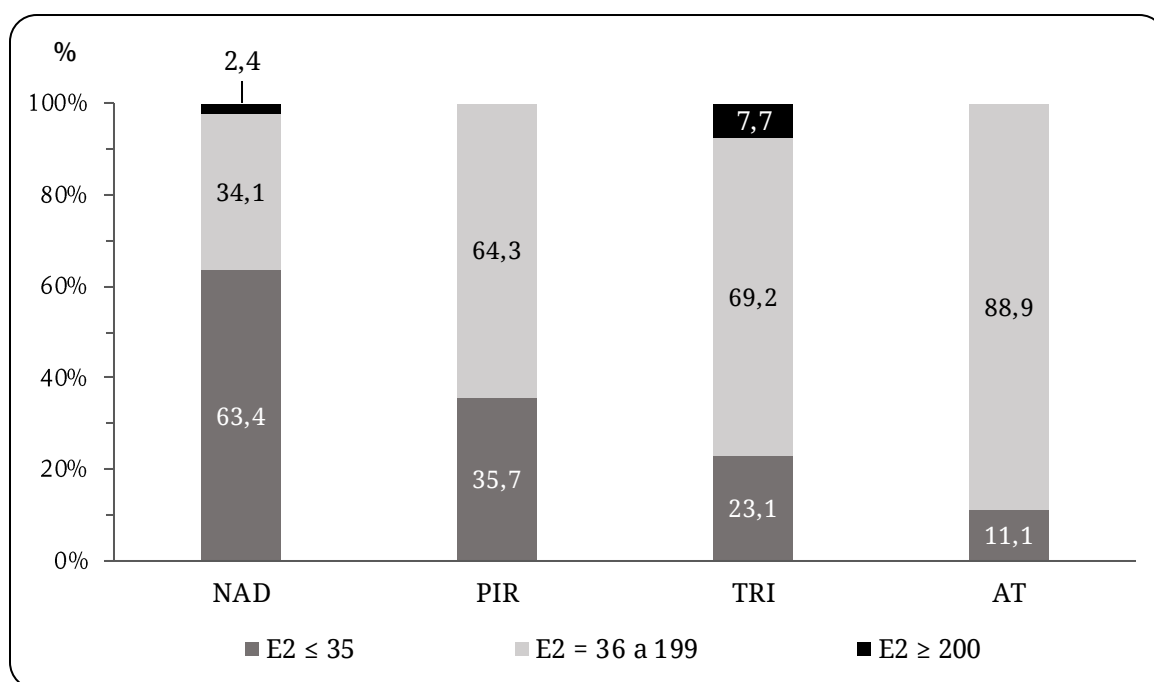


Figura 64: Perfil de estradiol desglosado en los 4 grupos deportivos en el período de transición.

Las nadadoras son el grupo deportivo que presenta mayores niveles de $E2 \leq 35$, seguidas de piragüistas, triatletas y atletas, respectivamente. La diferencia observada es significativa estadísticamente ($p < 0,05$) al comparar NAD con el resto de grupos.

1.2. Período de Entrenamiento Genérico (2º_GEN)

Los valores hormonales de los 4 grupos deportivos, correspondientes al segundo período de la temporada o período de entrenamiento genérico, aparecen recogidos a continuación.

	NAD (n = 24)	PIR (n = 16)	TRI (n = 16)	AT (n = 12)
LEP (ng/mL)	5,1 ± 0,3	8,0 ± 0,6	3,8 ± 0,3	4,5 ± 0,5
PRL (ng/mL)	15,3 ± 1,2	35,3 ± 1,1	23,6 ± 2,9	22,5 ± 2,7
GH (ng/mL)	4,9 ± 0,8	0,6 ± 0,2	3,9 ± 0,9	3,0 ± 0,6
IGF-1 (ng/mL)	109,0 ± 13,0	11,0 ± 2,0	42,0 ± 7,0	184,0 ± 27,0
LH (mU/mL)	6,1 ± 0,8	2,8 ± 1,0	4,9 ± 0,7	4,9 ± 0,8
TEST (ng/dL)	33,9 ± 1,8	30,6 ± 4,0	46,6 ± 5,0	27,6 ± 2,7
CORT (ng/mL)	22,2 ± 1,5	37,0 ± 4,3	27,4 ± 2,2	16,9 ± 1,9
E2 (pg/mL)	41,5 ± 5,9	43,7 ± 21,8	91,5 ± 17,8	55,6 ± 8,9

Tabla 21: Perfiles hormonales de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento genérico (valores expresados como X ± EEM).

1.2.1. Leptina (LEP)

Las piragüistas mostraron los niveles más altos de leptina del período de entrenamiento genérico, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al resto de grupos ($p<0,05$). Asimismo, las triatletas presentaron los niveles de leptina más bajos de este período, sin llegar a alcanzar el nivel de significación estadística con respecto a nadadoras y triatletas.

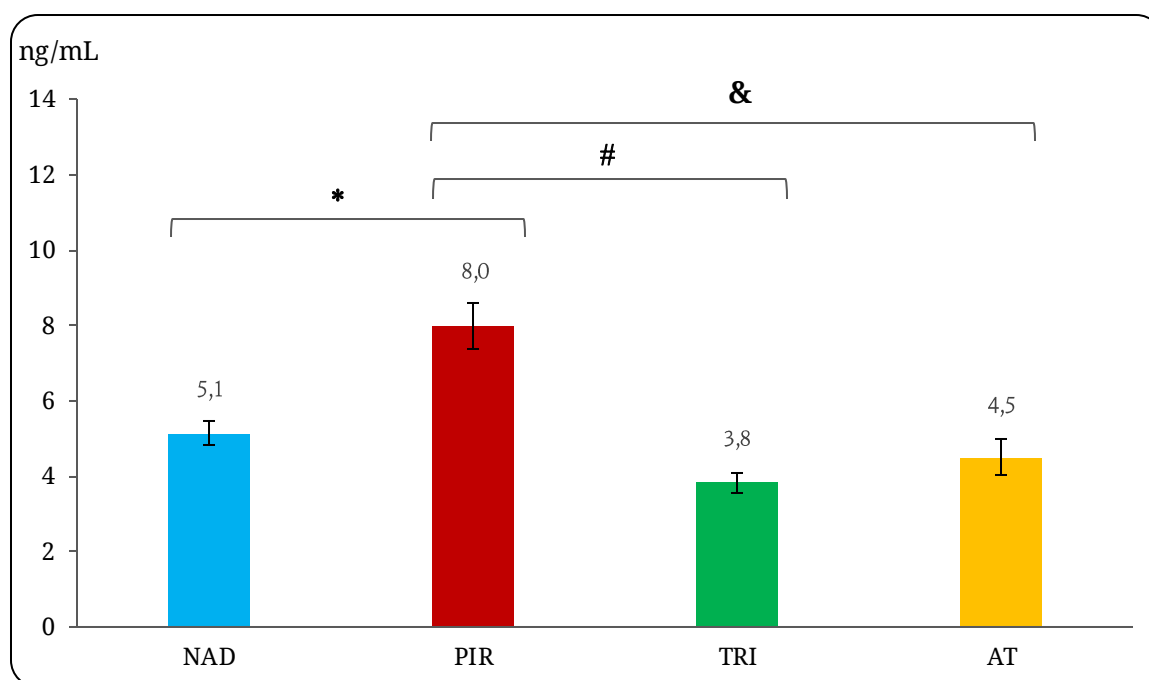


Figura 65: Perfil de leptina en el período de entrenamiento genérico: (*) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (#) $p<0,05$ para PIR vs TRI; (&) $p<0,05$ para PIR vs AT (valores expresados como $X\pm EEM$).

1.2.2. Prolactina (PRL)

Las piragüistas mostraron los valores más altos de prolactina del período de entrenamiento genérico, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a nadadoras y atletas ($p<0,05$). Las nadadoras fueron el grupo deportivo que presentó los niveles más bajos de prolactina en este período de la temporada, sin alcanzar el nivel de significación estadística con respecto a triatletas y atletas.

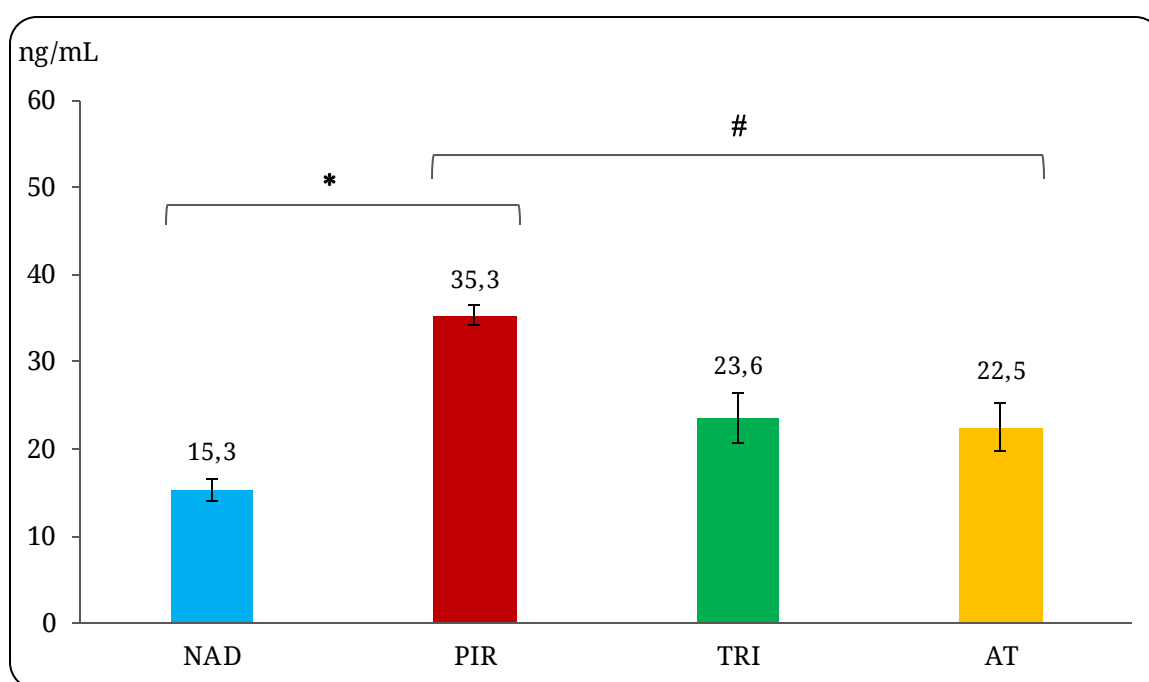


Figura 66: Perfil de PRL de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento específico: (*) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (#) $p<0,05$ para PIR vs AT (valores expresados como $X\pm EEM$).

1.2.3. Hormona del Crecimiento (GH)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hormona del crecimiento de los distintos grupos deportivos en el período de entrenamiento genérico.

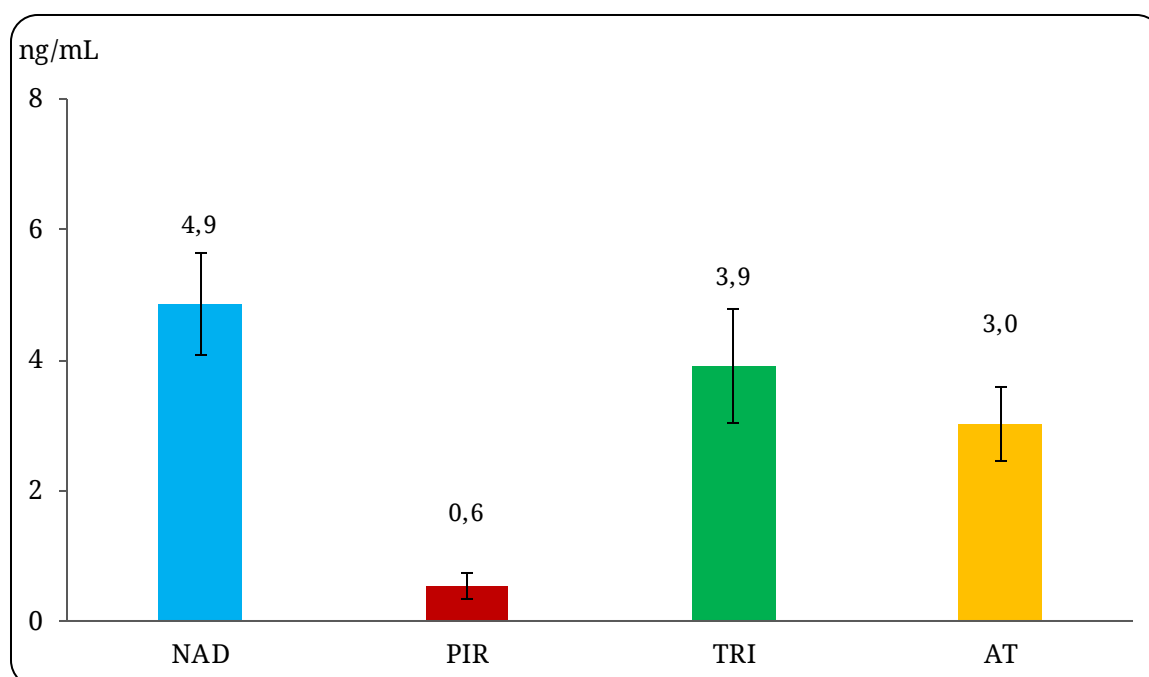


Figura 67: Perfil de GH de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento genérico (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.2.4. Factor de Crecimiento Similar a Insulina – I (IGF-1)

Las atletas presentaron los niveles más altos de IGF-1 del período de entrenamiento genérico, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a piragüistas y triatletas ($p<0,05$). Asimismo, las nadadoras también mostraron niveles de IGF-1 significativamente mayores que piragüistas y triatletas ($p<0,05$). Por último, las piragüistas fueron el grupo deportivo con los niveles más bajos de IGF-1 en este período de la temporada, alcanzando esta diferencia el nivel de significación estadística con respecto al resto de grupos ($p<0,05$).

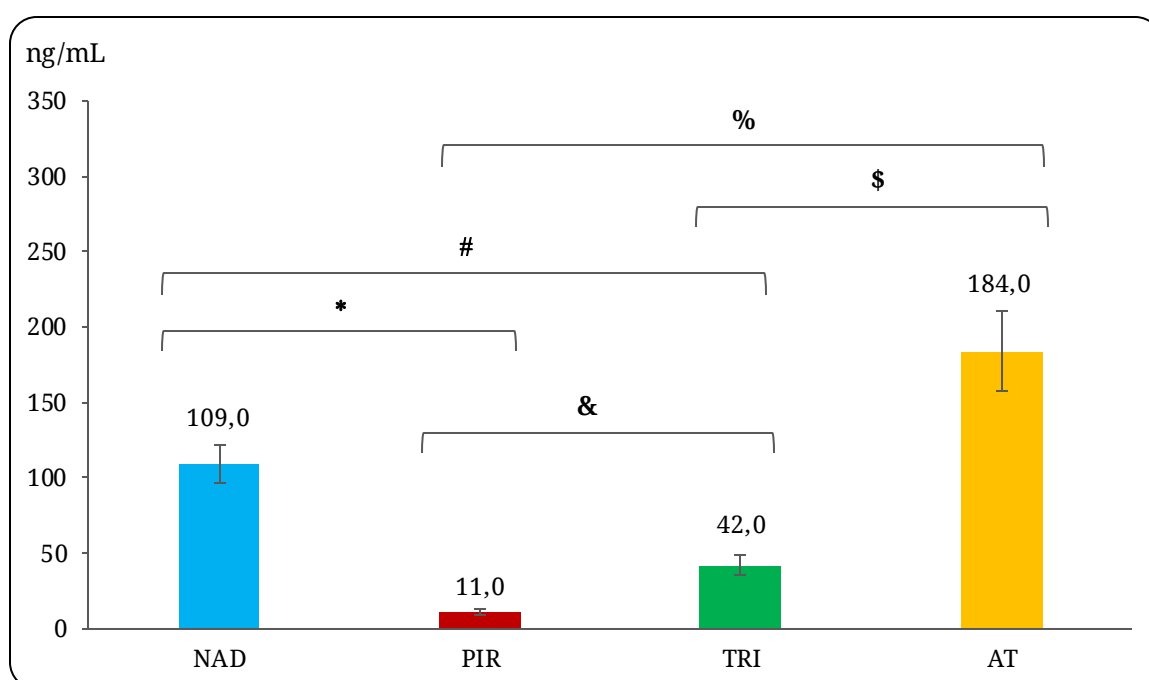


Figura 68: Perfil de IGF-1 de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento genérico: (*) $p<0,05$ para NAD vs PIR; (#) $p<0,05$ para NAD vs TRI; (&) $p<0,05$ para TRI vs PIR; (\$) $p<0,05$ para AT vs TRI; (%) $p<0,05$ para AT vs PIR (valores expresados como $X\pm EEM$).

1.2.5. Hormona Luteinizante (LH)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de LH, de los distintos grupos deportivos, en el período de entrenamiento genérico.

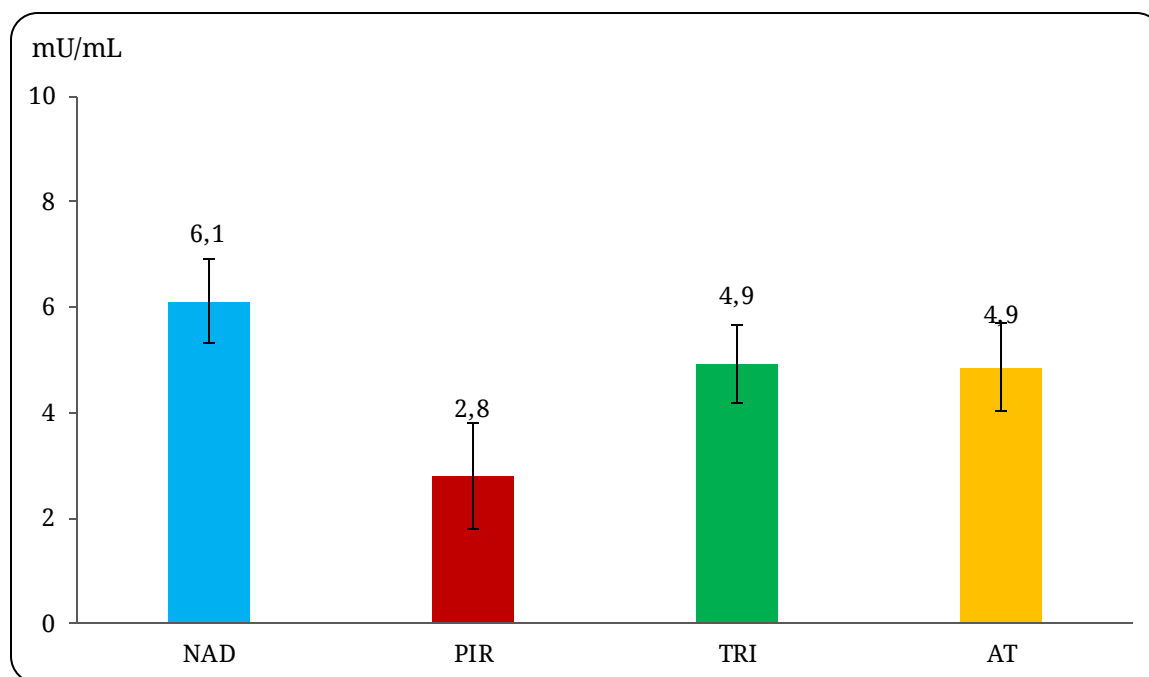


Figura 69: Perfil de LH de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento genérico (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.2.6. Testosterona (TEST0)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de testosterona, de los distintos grupos deportivos, en el período de entrenamiento genérico.

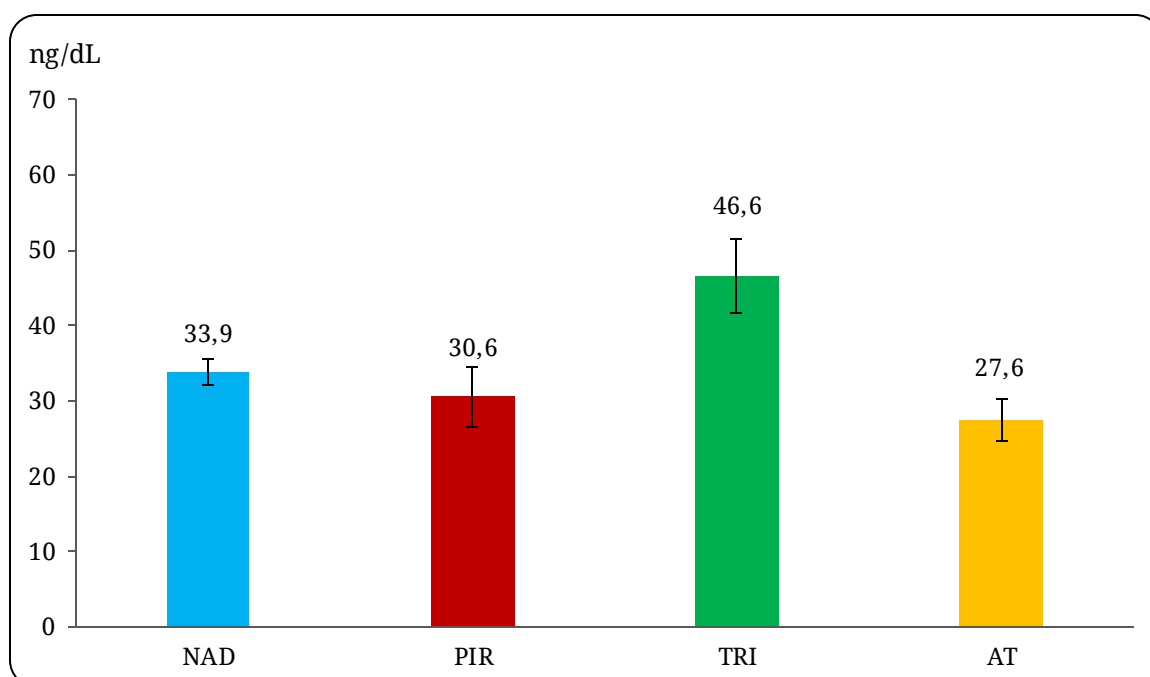


Figura 70: Perfil de testosterona de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento genérico (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.2.7. Cortisol (CORT)

Los niveles de cortisol en el período de entrenamiento genérico, fueron significativamente más altos en piragüistas con respecto a nadadoras y atletas ($p<0,05$). Asimismo, las triatletas también presentaron niveles de cortisol significativamente más altos que las atletas ($p<0,05$). Por último, el grupo de atletas fué el que mostró las cifras de cortisol más bajas en este período de la temporada sin que la diferencia alcanzase el nivel de significación estadística con respecto a nadadoras.

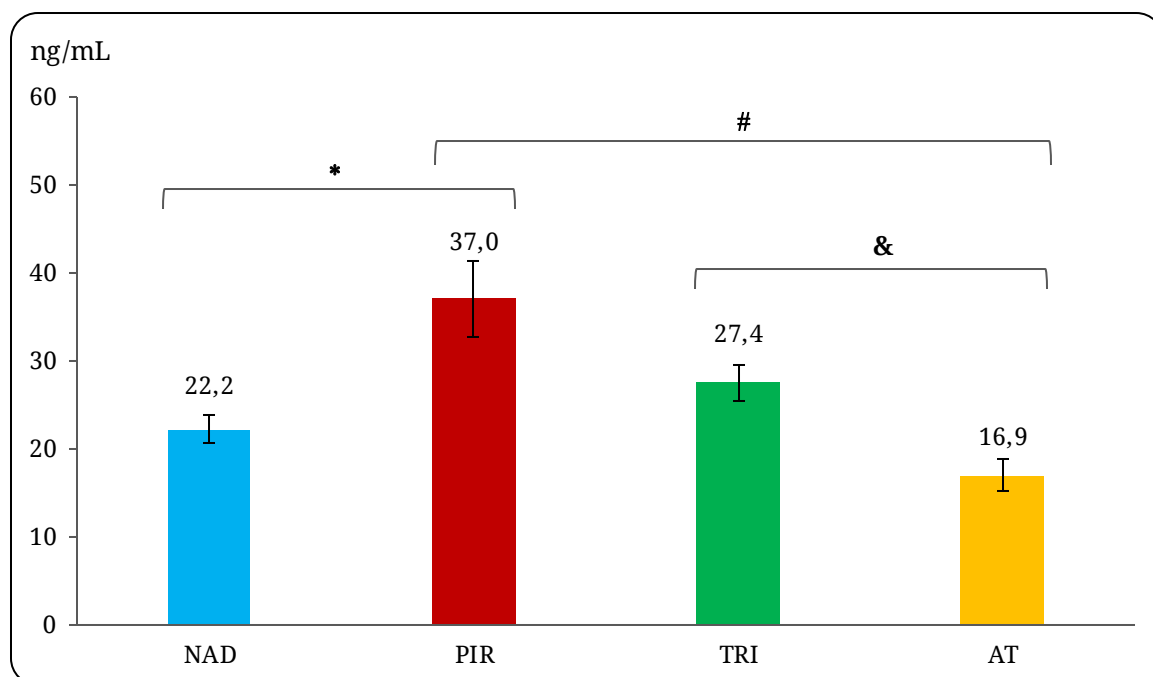


Figura 71: Perfil de cortisol en los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento genérico: (*) $p<0,05$ para PIR vs NAD; (#) $p<0,05$ para PIR vs AT; (&) $p<0,05$ para TRI vs AT (valores expresados como $X\pm EEM$).

1.2.8. Estradiol (E2)

Las triatletas fueron el grupo deportivo que presentó los niveles de E2 más altos en el período de entrenamiento genérico, siendo la diferencia significativa con respecto a nadadoras ($p<0,05$). A su vez, las atletas fueron el segundo grupo con los niveles más altos de E2 en este período, siendo la diferencia significativa con respecto a piragüistas ($p<0,05$) y nadadoras ($p<0,01$).

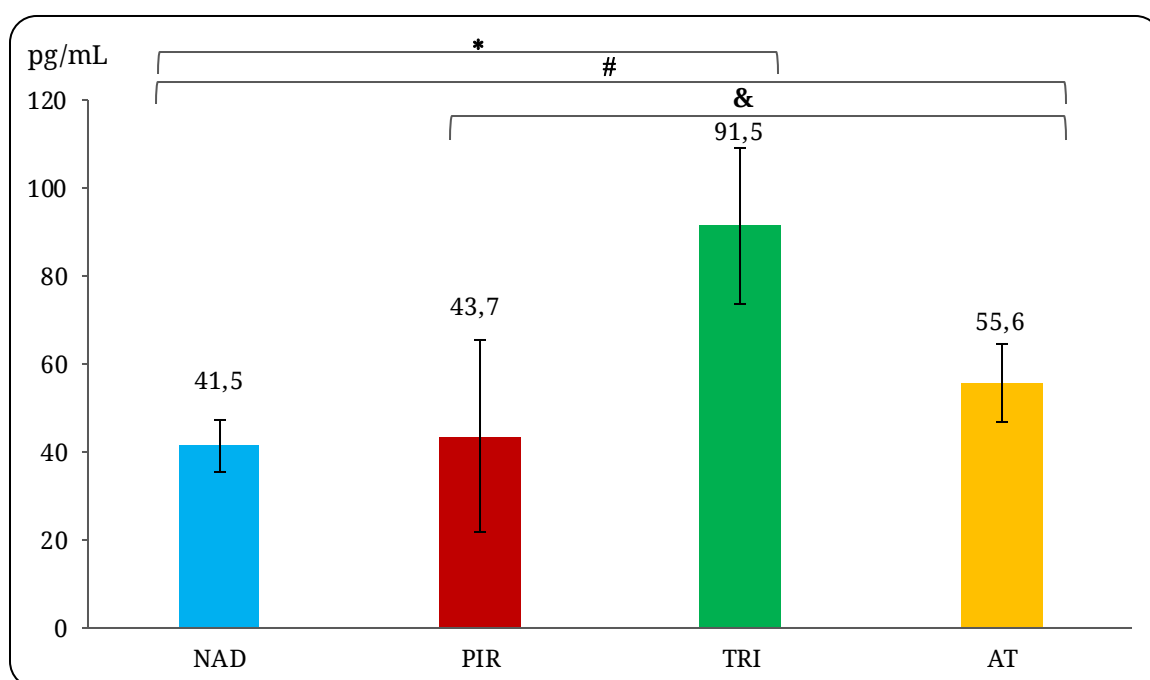


Figura 72: Perfil de estradiol en los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento genérico: (*) $p<0,05$ para NAD vs TRI; (#) $p= 0,01$ para NAD vs AT; (&) $p<0,05$ para PIR vs AT (valores expresados como $X\pm EEM$).

Si representamos los valores de E2 en función de que la concentración obtenida sea \leq a 35 ng/ml, o bien superior a este punto de corte, obtenemos la siguiente gráfica:

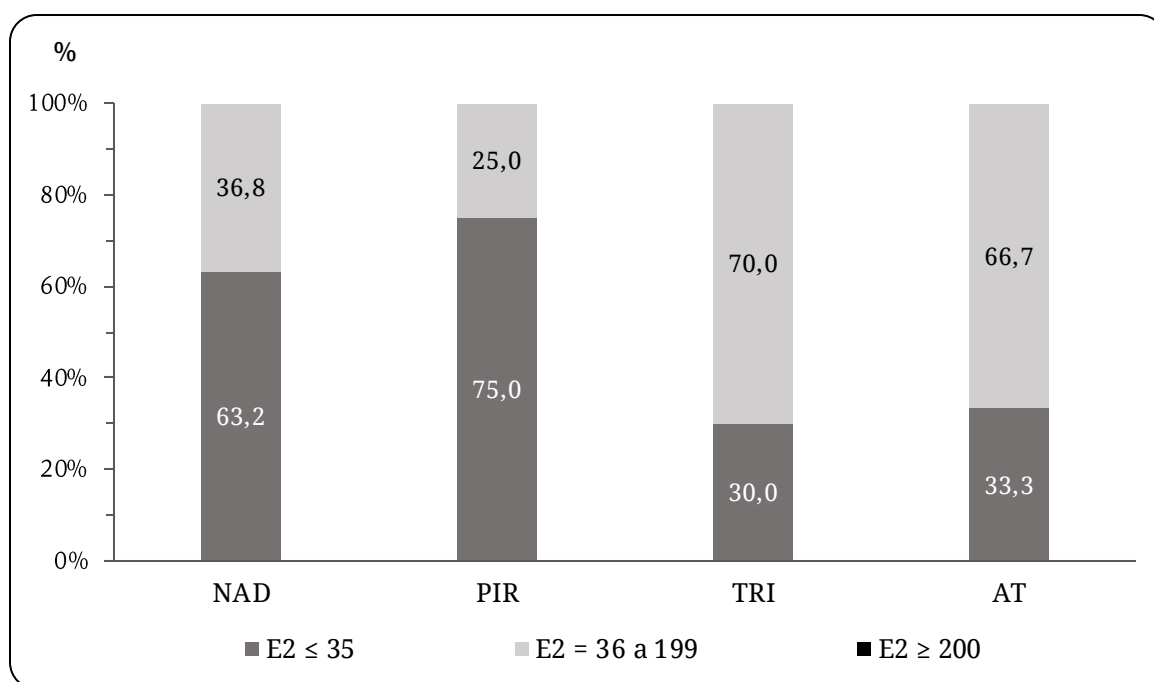


Figura 73: Perfil de estradiol desglosado en los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento genérico.

Las piragüistas son el grupo que presenta mayores concentraciones de E2 en el rango \leq 35, seguidas de nadadoras, atletas y triatletas, respectivamente. La diferencia observada es significativa estadísticamente ($p < 0,05$) al comparar PIR con TRI y AT.

1.3. Período de Entrenamiento Específico (3º_ESPEC)

Los valores hormonales, correspondientes al tercer período de la temporada o período de entrenamiento específico, de los 4 grupos deportivos, aparecen recogidos a continuación.

	NAD (n = 24)	PIR (n = 16)	TRI (n = 16)	AT (n = 12)
LEP (ng/mL)	7,5 ± 0,5	7,1 ± 0,6	2,9 ± 0,2	4,5 ± 0,3
PRL (ng/mL)	14,1 ± 1,1	30,5 ± 3,5	25,2 ± 1,1	20,3 ± 1,5
GH (ng/mL)	3,3 ± 0,4	0,1 ± 0,0	1,4 ± 0,3	5,4 ± 1,1
IGF-1 (ng/mL)	70,0 ± 6,0	42,0 ± 8,0	21,0 ± 2,0	93,0 ± 13,0
LH (mU/mL)	6,9 ± 1,0	2,9 ± 0,7	8,2 ± 0,6	8,5 ± 2,9
TEST (ng/dL)	35,3 ± 1,2	41,9 ± 3,7	35,6 ± 2,4	38,7 ± 3,3
CORT (ng/mL)	27,7 ± 2,5	28,6 ± 1,6	31,1 ± 1,3	20,3 ± 2,1
E2 (pg/mL)	43,6 ± 5,1	69,2 ± 22,7	94,6 ± 3,9	39,5 ± 7,3

Tabla 22. Perfil hormonal de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento específico (valores expresados como X ± EEM).

1.3.1. Leptina (LEP)

El grupo de nadadoras presentó los niveles más altos de leptina del período de entrenamiento específico, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a triatletas y atletas ($p<0,05$). Asimismo, las piragüistas también mostraron niveles de leptina significativamente más altos que triatletas y atletas ($p<0,05$). Por último, el grupo de triatletas fué el que presentó las cifras más bajas de leptina en este período de la temporada.

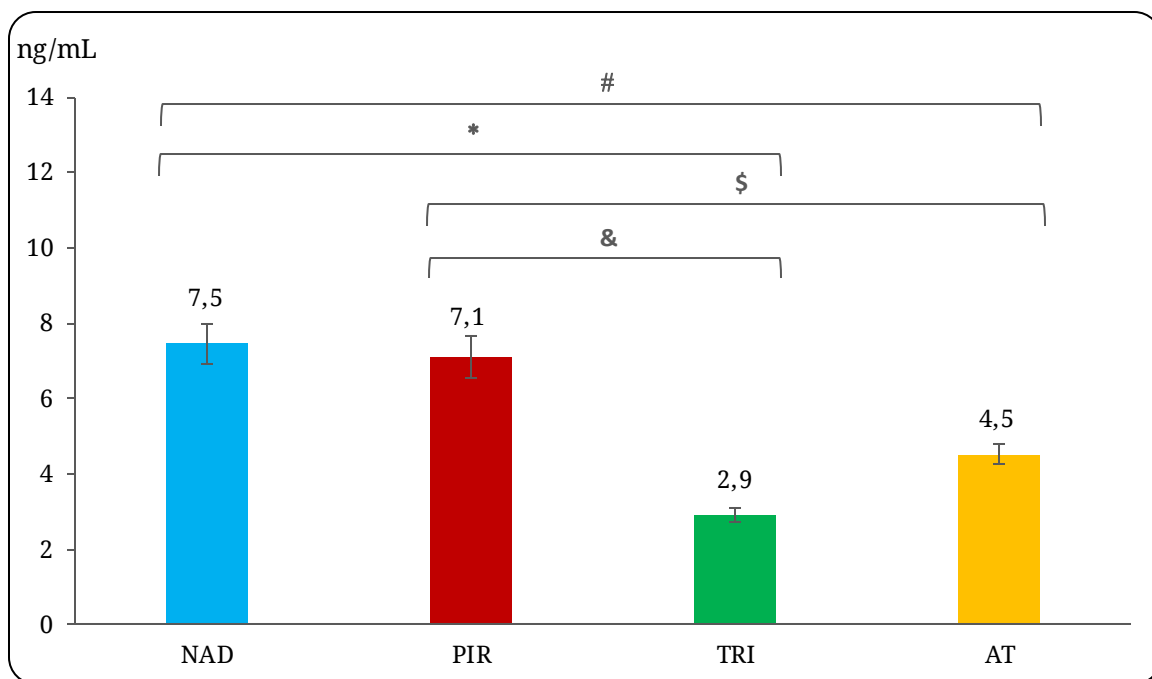


Figura 74: Perfil de LEP de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento específico: (*) $p<0,05$ para NAD vs TRI; (#) $p<0,05$ para NAD vs AT; (&) $p<0,05$ para PIR vs TRI; (\$) $p<0,05$ para PIR vs AT (valores expresados como $X\pm EEM$).

1.3.2. Prolactina (PRL)

Las piragüistas presentaron los valores más altos de prolactina del período de entrenamiento específico, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a nadadoras ($p<0,05$). Asimismo, las triatletas también mostraron valores de prolactina significativamente más altos que las nadadoras ($p<0,05$). Por último, el grupo de nadadoras fué el que obtuvo los niveles más bajos de prolactina en este período.

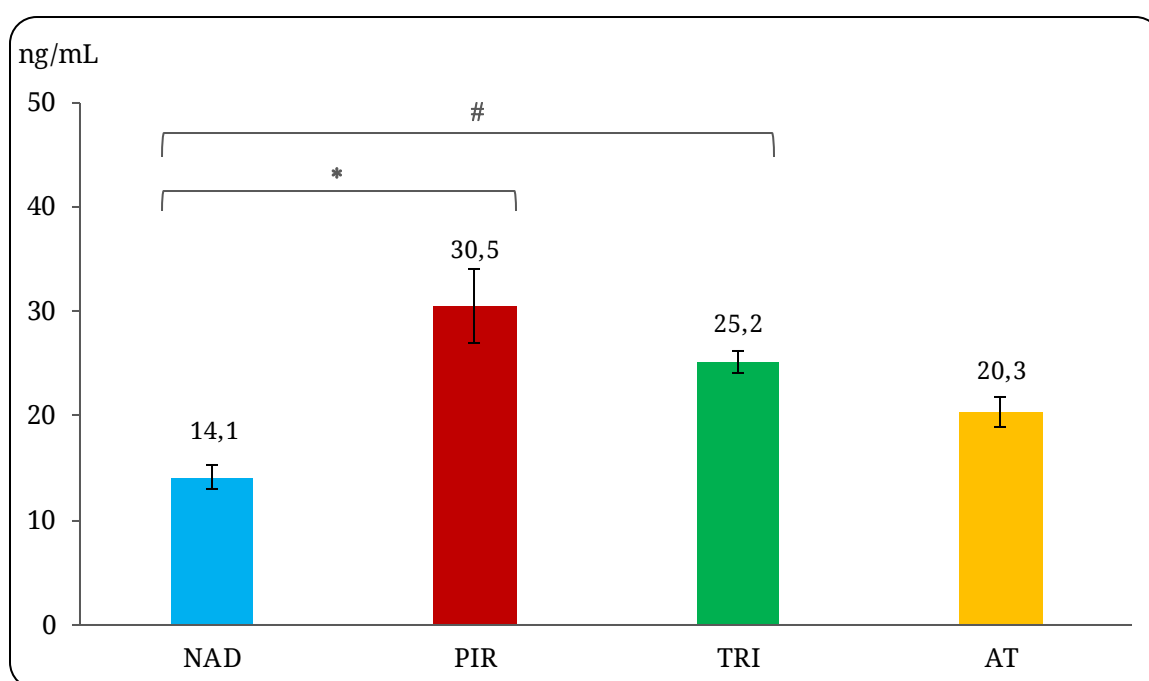


Figura 75: Perfil de PRL de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento específico: (*) $p<0,05$ para NAD vs PIR; (#) $p<0,05$ para NAD vs TRI (valores expresados como $X\pm EEM$).

1.3.3. Hormona del Crecimiento (GH)

El grupo de atletas mostró los valores más altos de GH del período específico de entrenamiento, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a piragüistas y triatletas ($p<0,05$). Las nadadoras también presentaron niveles significativamente más altos que las piragüistas ($p<0,05$). Asimismo, las triatletas tuvieron niveles de GH más altos que las piragüistas ($p<0,05$). Por último, el grupo de piragüistas fue el que obtuvo los niveles más bajos de GH de este período de la temporada.

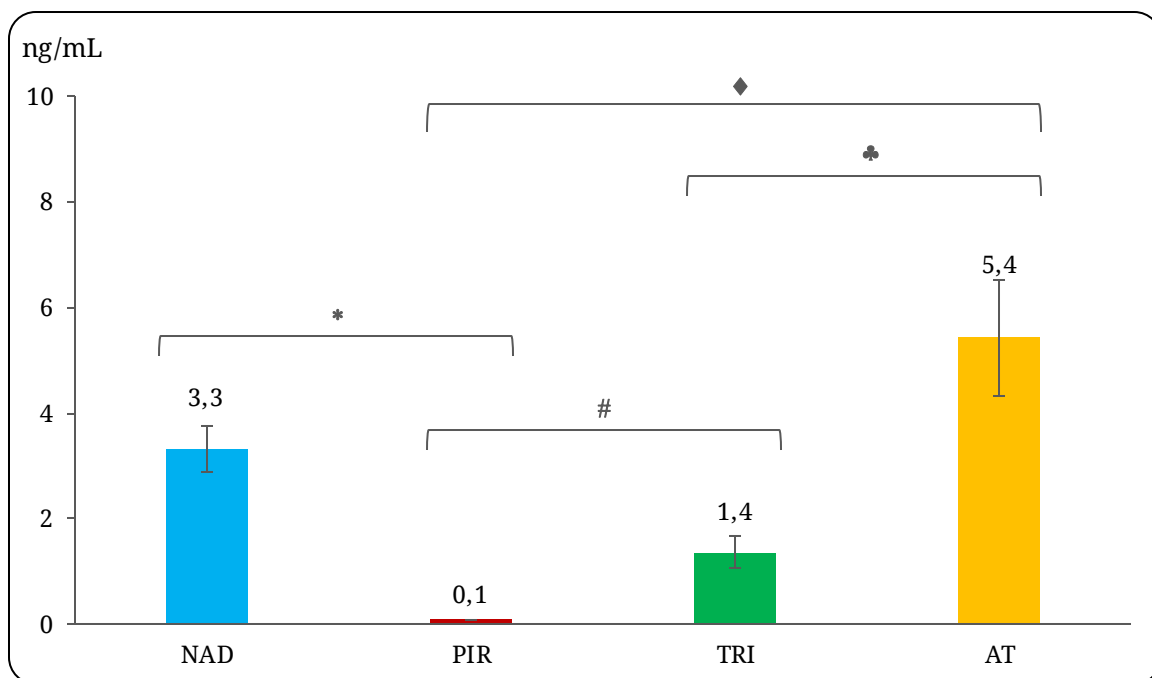


Figura 76: Perfil de GH de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento específico: (*) $p<0,05$ para NAD vs PIR; (#) $p<0,05$ para PIR vs TRI (valores expresados como $X\pm EEM$).

1.3.4. Factor de Crecimiento Similar a Insulina (IGF-1)

El grupo de atletas mostró los valores más altos de IGF-1 del período específico de entrenamiento, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a triatletas ($p<0,05$). Asimismo, las nadadoras también presentaron niveles significativamente más altos que las triatletas ($p<0,05$). Por último, el grupo de triatletas fué el que obtuvo los niveles más bajos de IGF-1 de este período de la temporada.

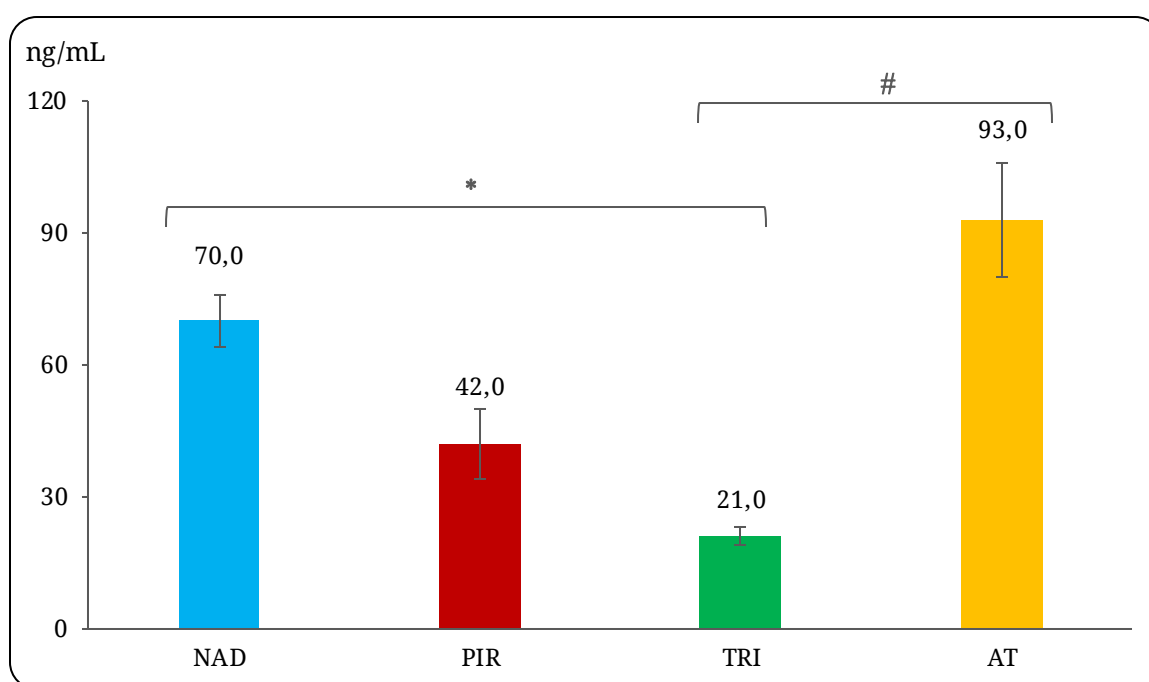


Figura 77: Perfil de IGF – 1 de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento específico: (*) $p<0,05$ para NAD vs TRI; (#) $p<0,05$ para AT vs TRI (valores expresados como $X\pm EEM$).

1.3.5. Hormona Luteinizante (LH)

Las atletas presentaron los niveles más altos de LH del período de entrenamiento específico, sin llegar al nivel de significación estadística con respecto al resto de grupos. Asimismo, la triatletas mostraron niveles de LH significativamente más altos que las piragüistas ($p < 0,05$). Por último, el grupo de piragüistas obtuvo los niveles de LH más bajos de este período.

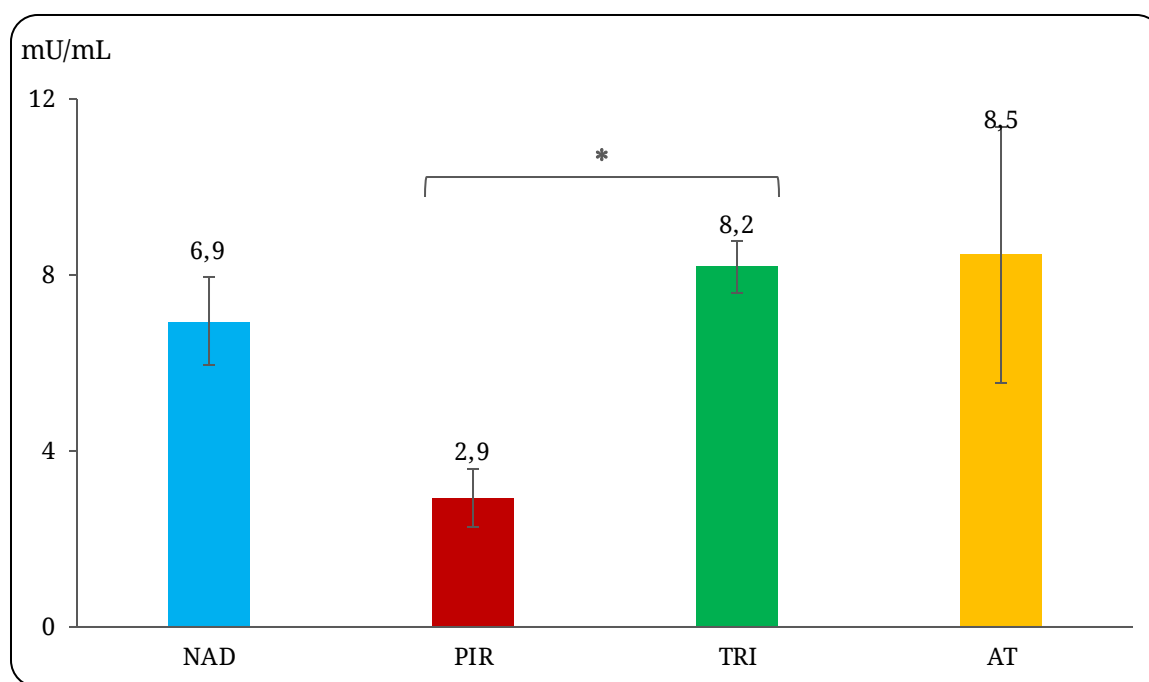


Figura 78: Perfil de LH de los 4 grupos en el período de entrenamiento específico: (*) $p < 0,05$ para TRI vs PIR (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.3.6. Testosterona (TESTO)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de testosterona de los distintos grupos deportivos en el período de entrenamiento específico.

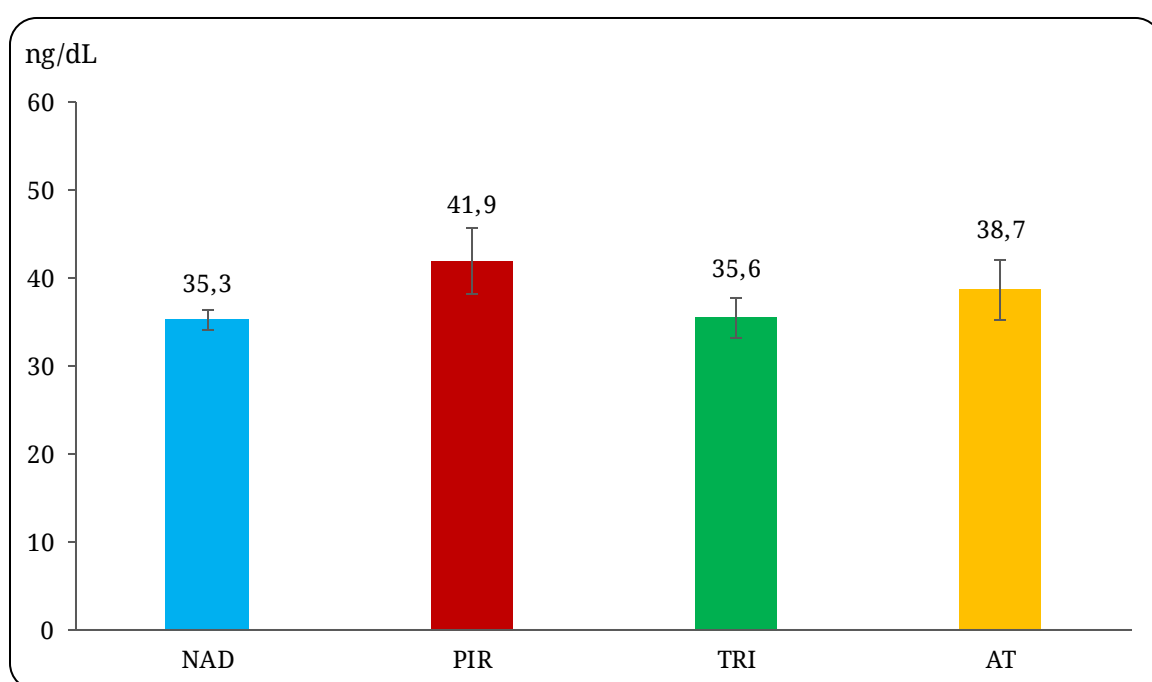


Figura 79: Perfil de TESTO de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento específico (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.3.7. Cortisol (CORT)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cortisol, de los distintos grupos deportivos, en el período de entrenamiento específico.

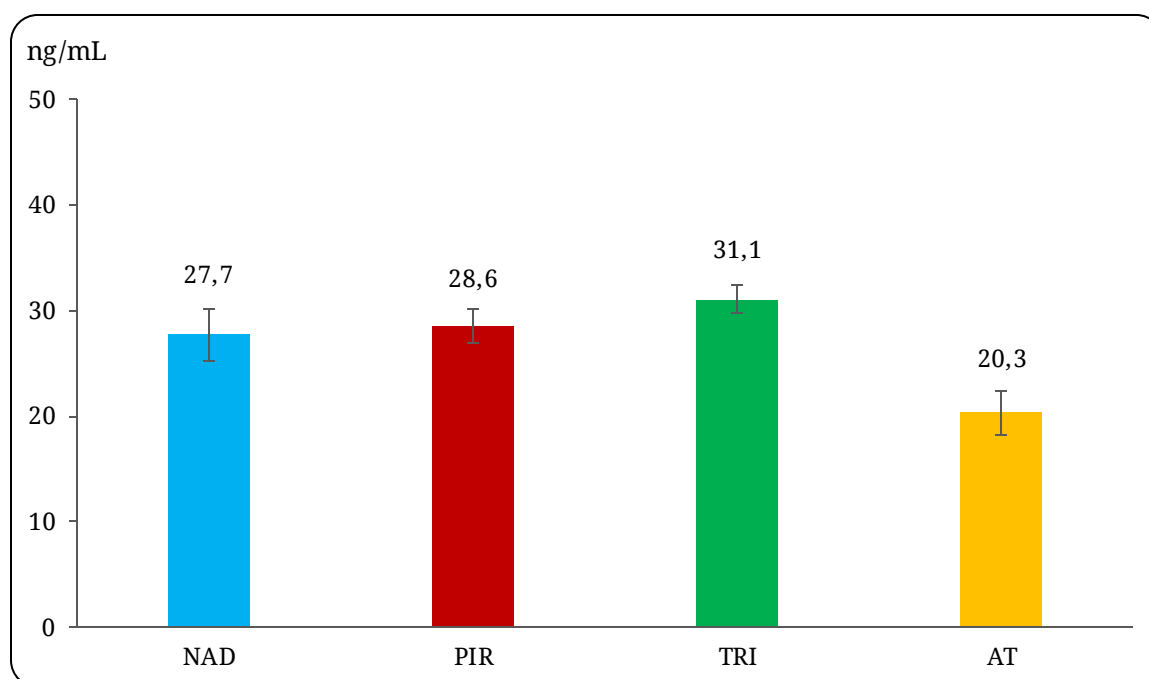


Figura 80: Perfil de CORT de los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento específico (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.3.8. Estradiol (E2)

Las triatletas fueron el grupo deportivo que presentó los niveles de E2 más altos en el período de entrenamiento genérico, siendo la diferencia significativa con respecto al resto de grupos ($p<0,01$).

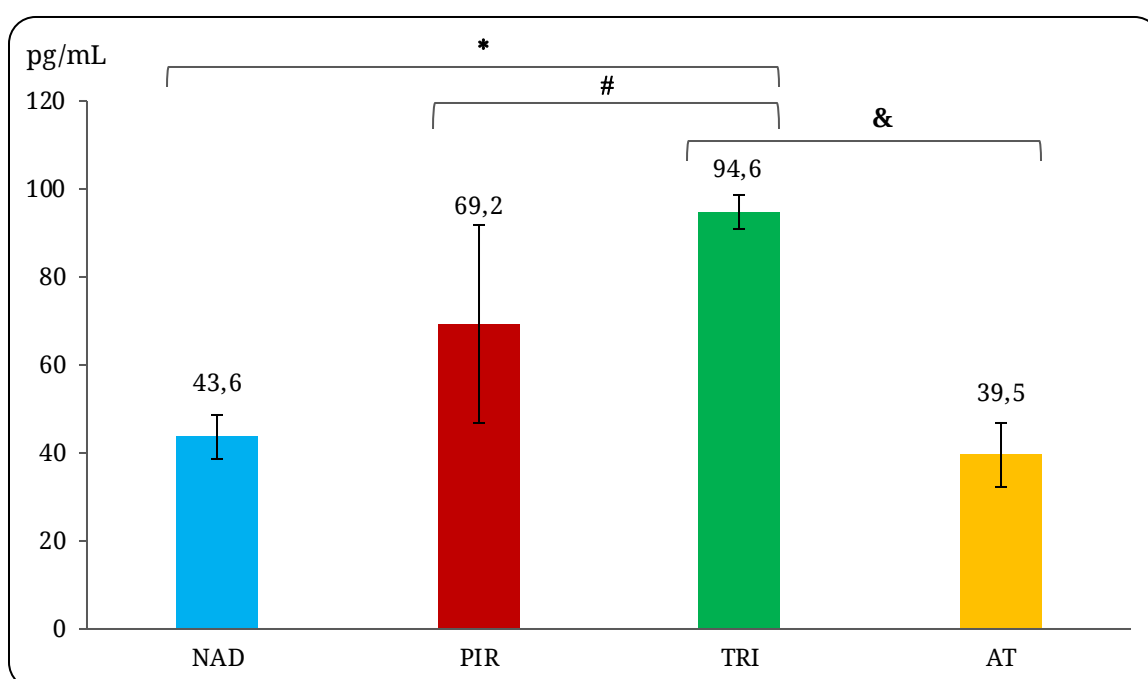


Figura 81: Perfil de estradiol en los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento específico: (*) $p<0,001$ para NAD vs TRI; (#) $p=0,005$ para PIR vs TRI; (&) $p<0,001$ para TRI vs AT (valores expresados como $X\pm EEM$).

Si representamos los valores de E2 en función de que la concentración obtenida sea \leq a 35 ng/ml, o bien superior a este punto de corte, obtenemos la siguiente gráfica:

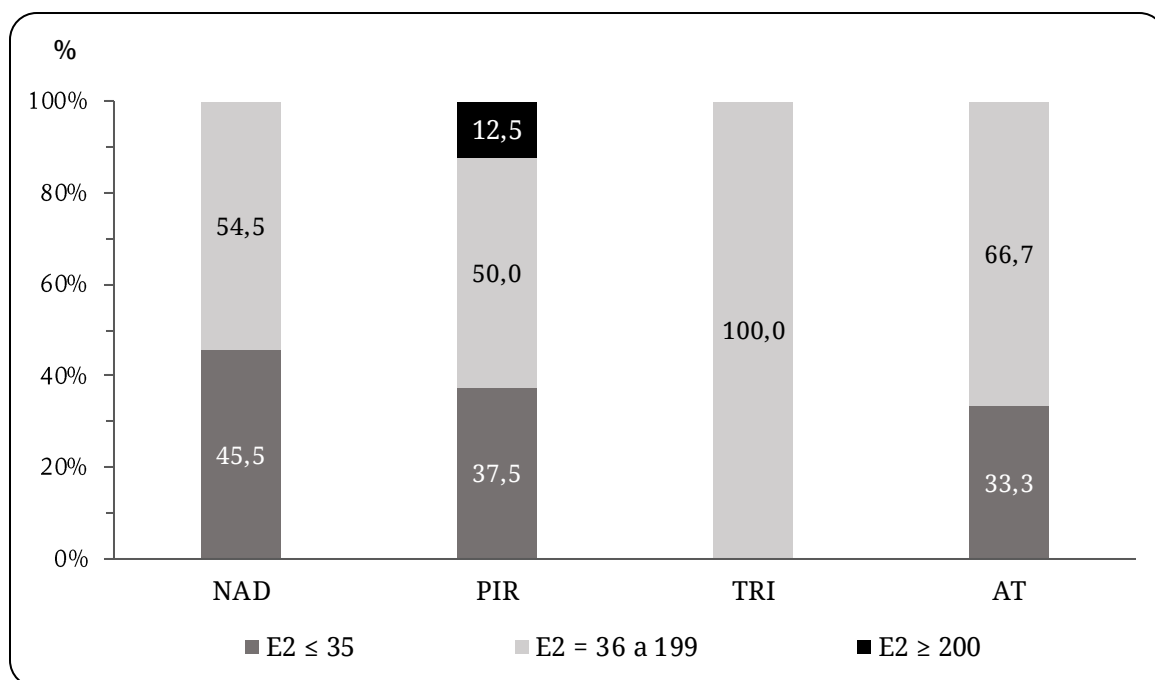


Figura 82: Perfil de estradiol desglosado en los 4 grupos deportivos en el período de entrenamiento específico.

Las nadadoras son el grupo deportivo que presenta mayores niveles de $E2 \leq 35$, seguidas de piragüistas y atletas, respectivamente. La diferencia observada no alcanza el nivel de significación estadística al comparar NAD con el resto de grupos.

1.4. Período de Competición (4º_COMP)

Los valores hormonales, correspondientes al cuarto período de la temporada o período de competición, de los 4 grupos deportivos, aparecen recogidos a continuación.

	NAD (n = 24)	PIR (n = 16)	TRI (n = 16)	AT (n = 12)
LEP (ng/mL)	7,1 ± 0,5	6,6 ± 0,2	4,9 ± 0,6	4,5 ± 0,4
PRL (ng/mL)	13,1 ± 1,2	49,2 ± 4,0	22,9 ± 2,2	21,7 ± 1,6
GH (ng/mL)	5,7 ± 0,8	0,5 ± 0,2	0,8 ± 0,2	3,9 ± 0,9
IGF-1 (ng/mL)	93,0 ± 12,0	10,0 ± 3,0	24,0 ± 2,0	128,0 ± 24,0
LH (mU/mL)	3,5 ± 0,5	6,2 ± 1,8	7,3 ± 0,7	3,1 ± 0,8
TEST (ng/dL)	39,5 ± 1,8	41,5 ± 5,4	38,3 ± 3,8	38,0 ± 2,6
CORT (ng/mL)	19,3 ± 1,2	42,8 ± 3,9	28,9 ± 2,3	23,4 ± 1,9
E2 (pg/mL)	67,6 ± 10,9	34,4 ± 5,9	±	47,7 ± 7,3

Tabla 23: Perfil hormonal de los 4 grupos deportivos en el período de competición (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.4.1. Leptina (LEP)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de leptina, de los distintos grupos deportivos, en el período de competición.

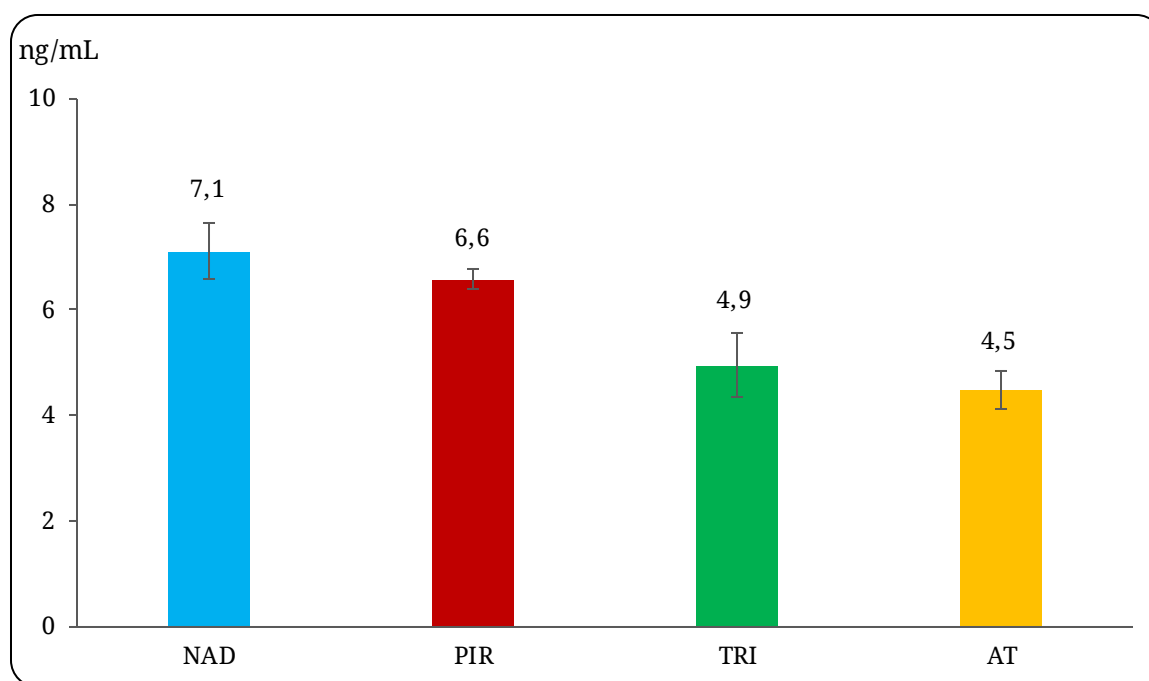


Figura 83: Perfil de LEP de los 4 grupos deportivos en el período de competición (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.4.2. Prolactina (PRL)

Las piragüistas mostraron los niveles más altos de PRL del período de competición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a nadadoras ($p<0,05$) que, a su vez, fué el grupo que presentó las cifras más bajas de prolactina de este período.

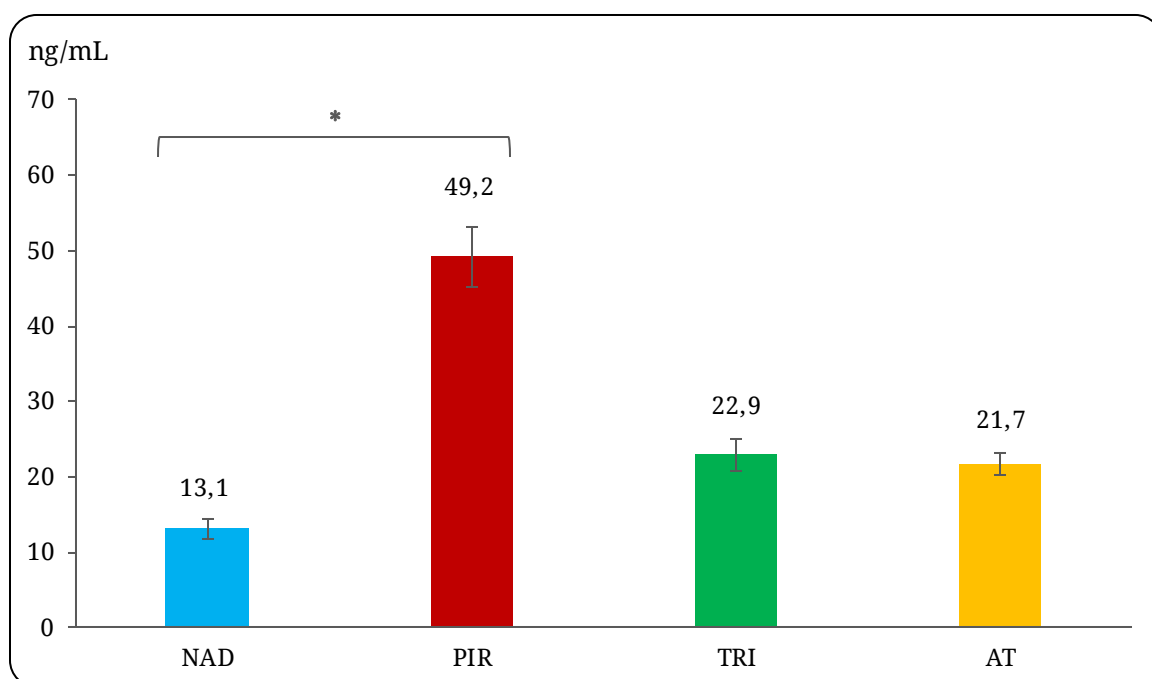


Figura 84: Perfil de PRL de los 4 grupos deportivos en el período de competición (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.4.3. Hormona del Crecimiento (GH)

Las nadadoras presentaron los niveles de GH más altos del período de competición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a piragüistas y triatletas ($p < 0,05$). Asimismo, las piragüistas mostraron los niveles de GH más bajos de este período.

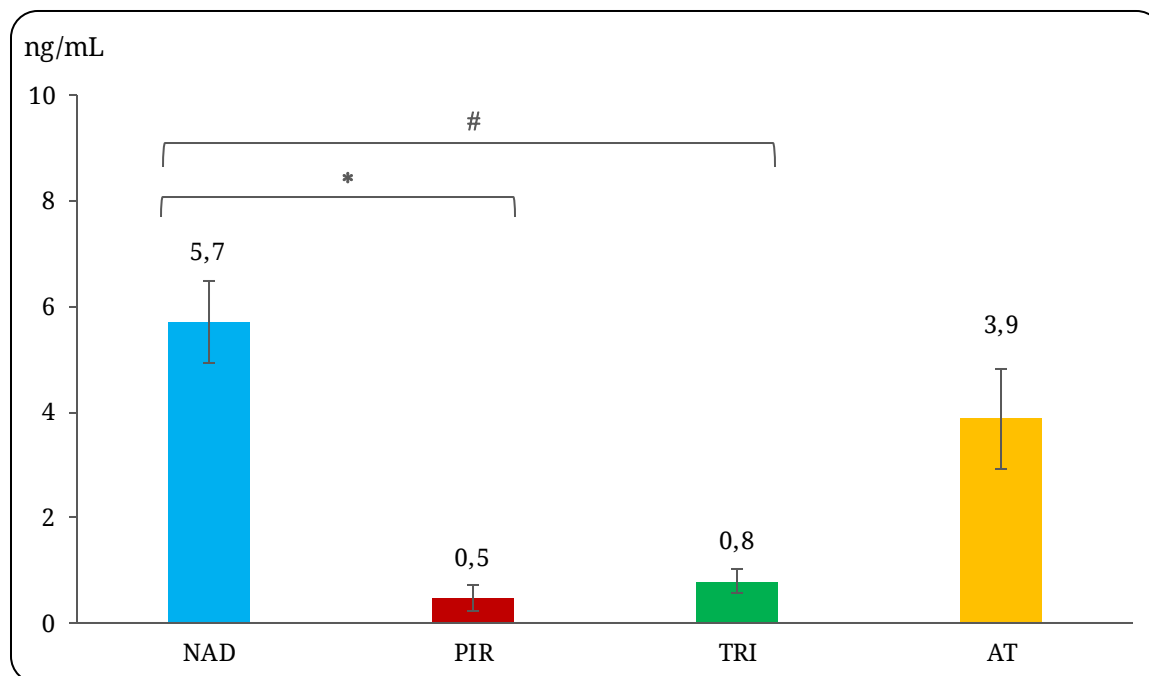


Figura 85: Perfil de GH de los 4 grupos deportivos en el período de competición (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.4.4. Factor de Crecimiento Similar a Insulina (IGF-1)

El grupo de atletas mostró los valores más altos de IGF-1 del período específico de entrenamiento, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a piragüistas ($p<0,05$). Asimismo, las nadadoras también presentaron niveles de IGF-1 significativamente más altos que piragüistas y triatletas ($p<0,05$). Por último, el grupo de piragüistas fué el que obtuvo los niveles más bajos de IGF-1 de este período.

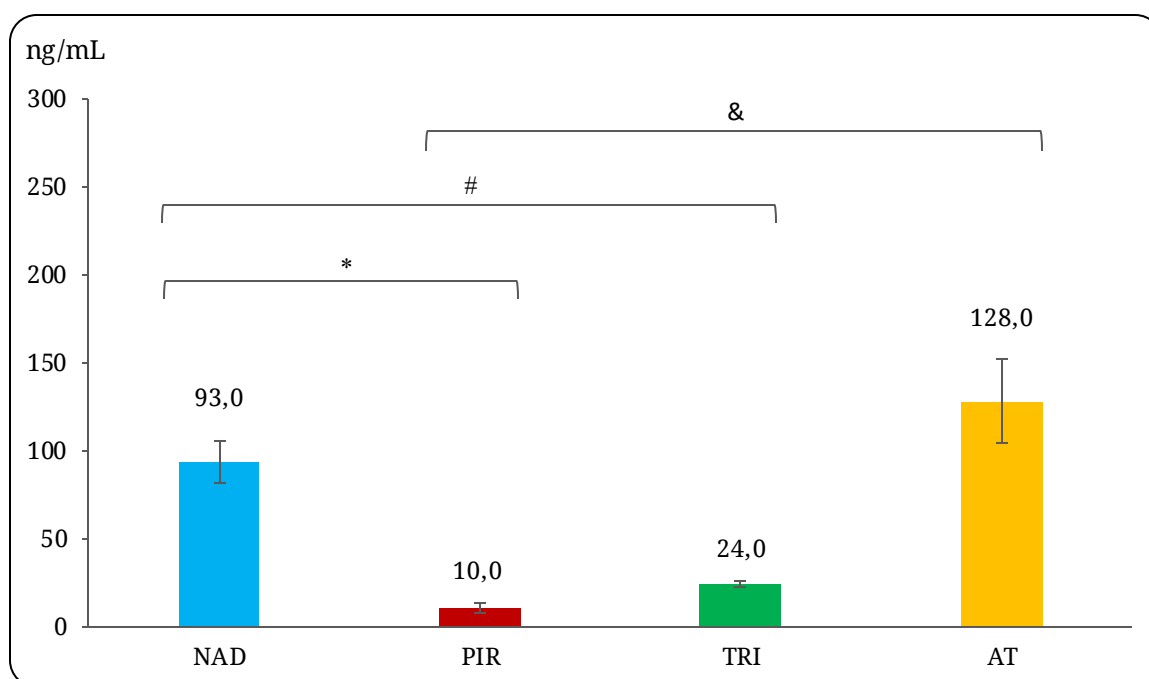


Figura 86: Perfil de IGF – 1 de los 4 grupos deportivos en el período de competición: (*) $p<0,05$ para NAD vs PIR; (#) $p<0,05$ para NAD vs TRI; (&) $p<0,05$ para PIR vs AT (valores expresados como $X\pm EEM$).

1.4.5. Hormona Luteinizante (LH)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de LH, de los distintos grupos deportivos, en el período de competición.

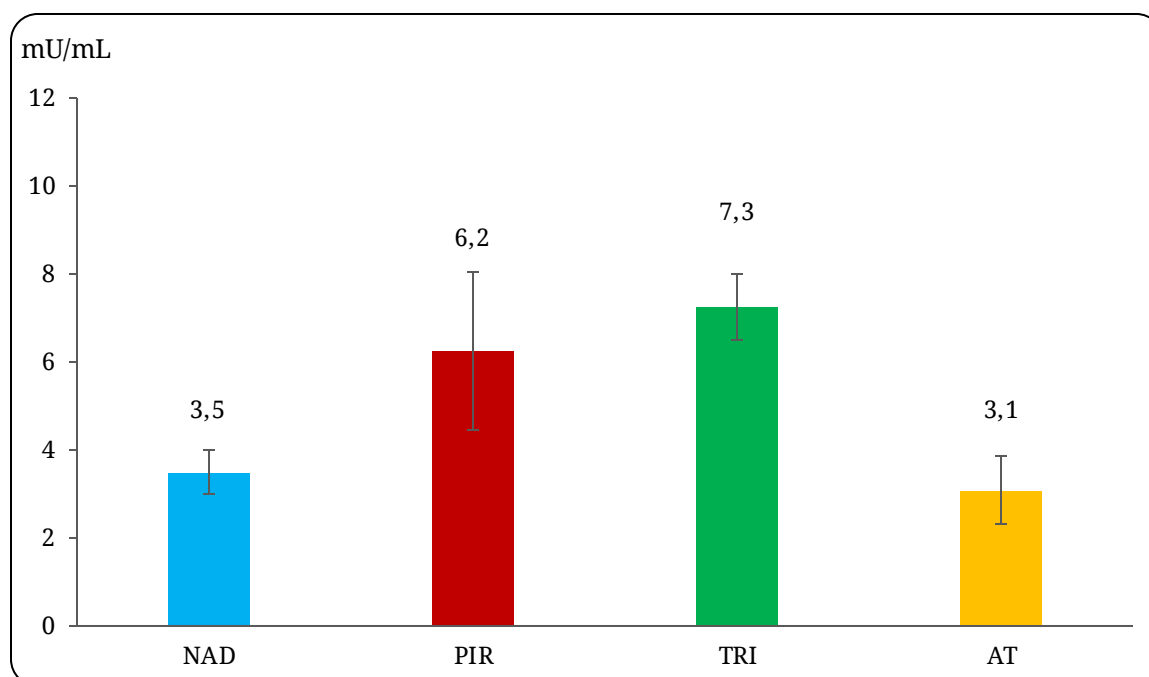


Figura 87: Perfil de LH de los 4 grupos deportivos en el período de competición (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.4.6. Testosterona (TESTO)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de testosterona, de los distintos grupos deportivos, en el período de competición.

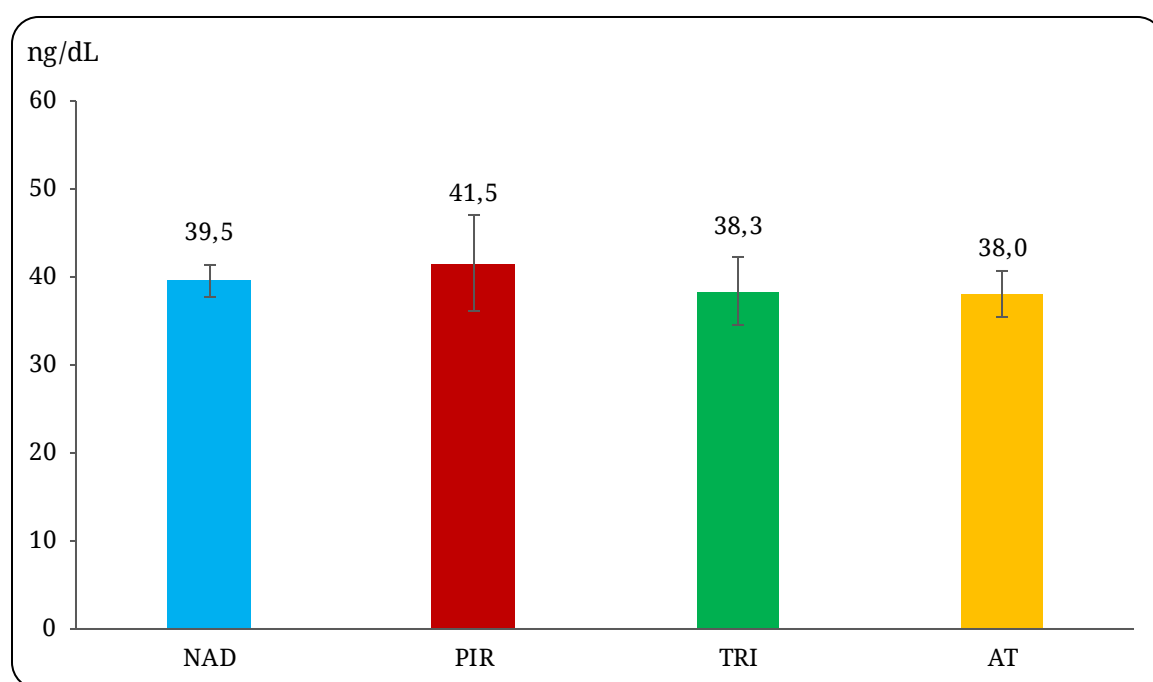


Figura 88: Perfil de TESTO de los 4 grupos deportivos en el período de competición (valores expresados como $X \pm EEM$).

1.4.7. .Cortisol (CORT)

Las piragüistas presentaron los valores de cortisol más altos del período de competición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a nadadoras ($p<0,05$) que, a su vez, fueron las deportistas que mostraron los niveles más bajos de cortisol de este período.

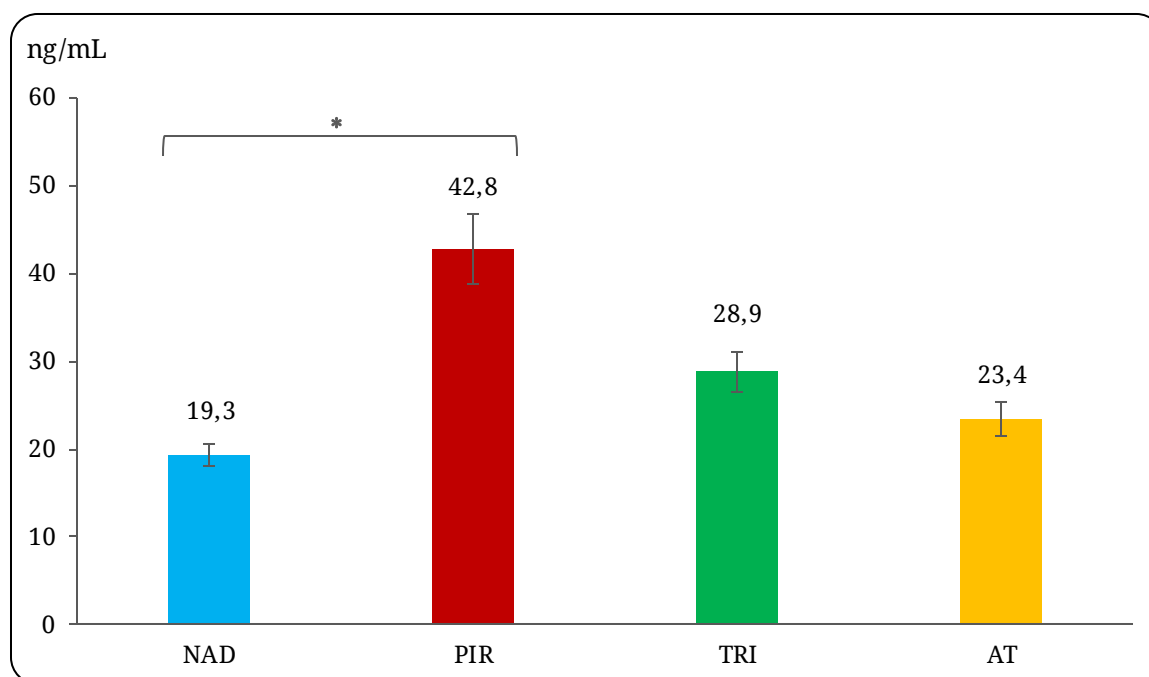


Figura 89: Perfil de CORT de los 4 grupos deportivos en el período de competición: (*) $p<0,05$ para PIR vs NAD (valores expresados como $X\pm EEM$).

1.4.8. Estradiol (E2)

Las triatletas fueron el grupo deportivo que presentó los niveles de E2 más altos en el período de competición, siendo la diferencia significativa con respecto a piragüistas ($p<0,05$) y atletas ($p<0,05$). A su vez, las nadadoras fueron el segundo grupo con los niveles más altos de E2 en este período, siendo la diferencia significativa con respecto a piragüistas ($p<0,05$).

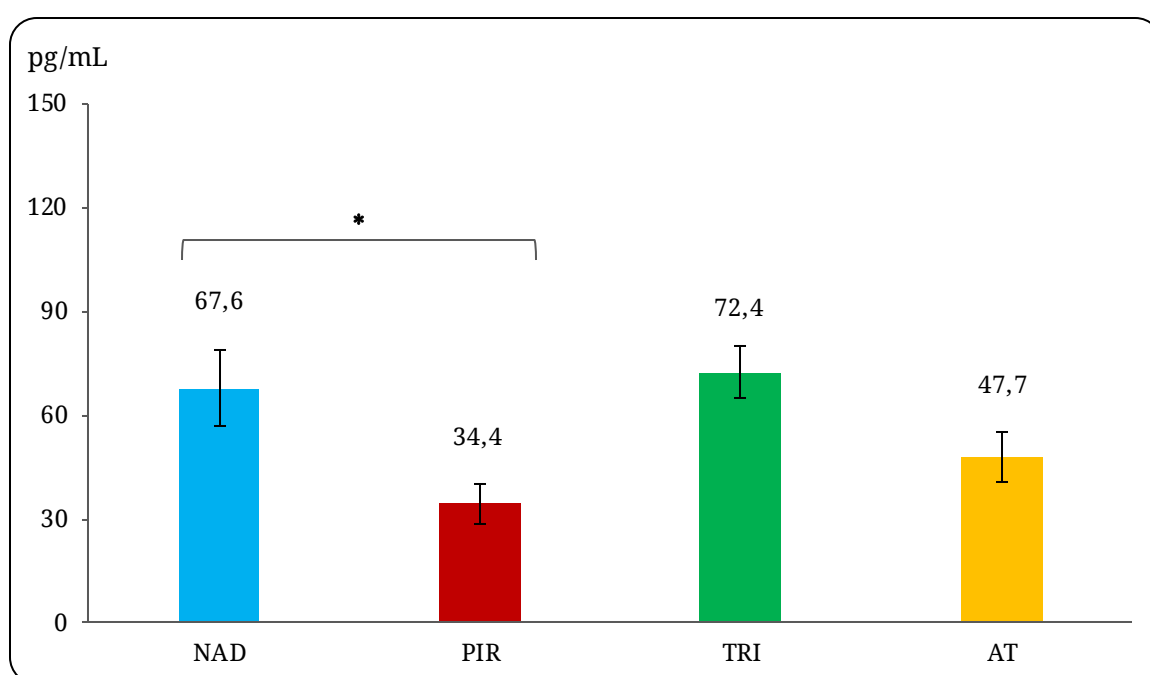


Figura 90: Perfil de estradiol en los 4 grupos deportivos en el período de competición: (*) $p<0,05$ para NAD vs PIR; (#) $p<0,05$ para TRI vs PIR; (&) $p<0,05$ para TRI vs AT (valores expresados como $X\pm EEM$).

Si representamos los valores de E2 en función de que la concentración obtenida sea \leq a 35 ng/ml, o bien superior a este punto de corte, obtenemos la siguiente gráfica:

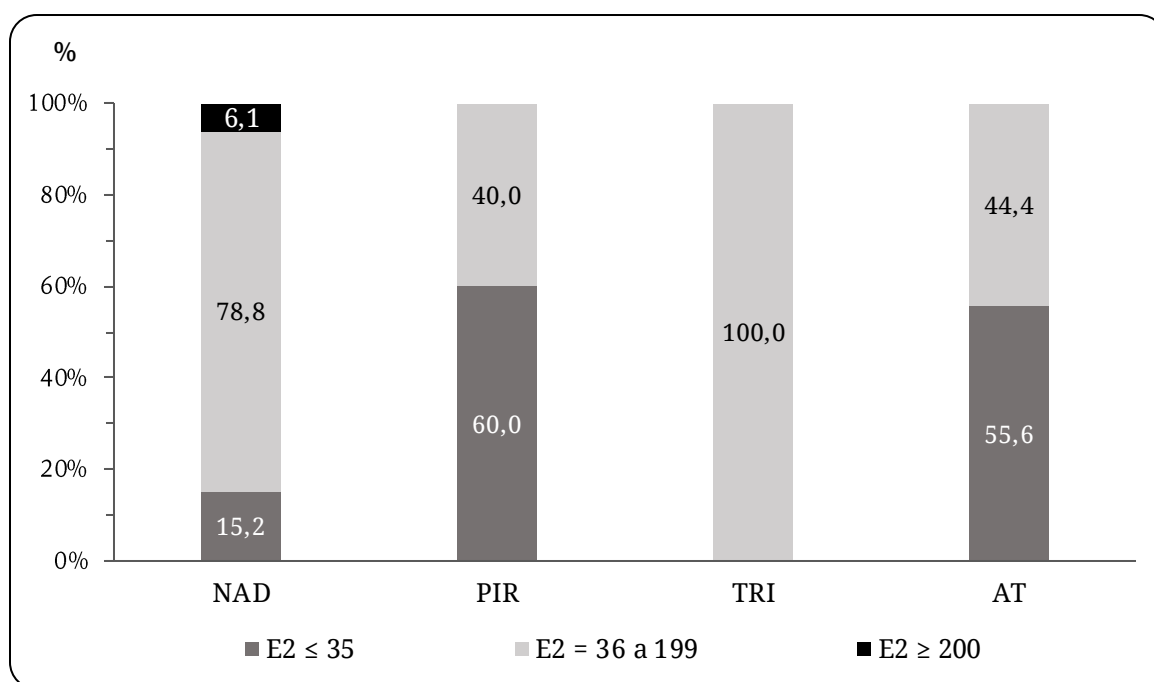


Figura 91: Perfil de estradiol desglosado en los 4 grupos deportivos en el período de competición.

Las piragüistas son el grupo deportivo que presenta mayores niveles de $E2 \leq 35$, seguidas de atletas y nadadoras, respectivamente. La diferencia observada es significativa estadísticamente ($p < 0,05$) al comparar PIR y AT con el resto de grupos.

2. Estudio Longitudinal

2.1. Nadadoras (NAD)

La evolución del perfil hormonal de las nadadoras, a lo largo de la temporada, aparece recogida a continuación.

NAD (n= 48)	1º_TRANS	2º_GEN	3º_ESPEC	4º_COMP
LEP (ng/mL)	5,5 ± 0,4	5,1 ± 0,3	7,5 ± 0,5	7,1 ± 0,5
PRL (ng/mL)	11,4 ± 1,2	15,3 ± 1,2	14,1 ± 1,1	13,1 ± 1,2
GH (ng/mL)	3,2 ± 0,5	4,9 ± 0,8	3,3 ± 0,4	5,7 ± 0,8
IGF-1 (ng/mL)	201 ± 20	109 ± 13,0	70 ± 6,0	93 ± 12,0
LH (mU/mL)	8,1 ± 1,0	6,1 ± 0,8	6,9 ± 1,0	3,5 ± 0,5
TEST (ng/dL)	29,7 ± 1,6	33,9 ± 1,8	35,3 ± 1,2	39,5 ± 1,8
CORT (ng/mL)	16,5 ± 1,0	22,2 ± 1,5	27,7 ± 2,5	19,3 ± 1,2
E2 (pg/mL)	44,0 ± 7,5	41,5 ± 5,9	43,6 ± 5,1	67,6 ± 10,9

Tabla 24: Evolución del perfil hormonal de las nadadoras a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.1.1. Leptina (LEP)

Las nadadoras presentaron los niveles más altos de leptina en el período de entrenamiento específico, siendo la diferencia significativa con respecto a los períodos de transición y de entrenamiento genérico ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de leptina del período de competición fueron significativamente mayores que los observados en los períodos de transición y de entrenamiento genérico ($p<0,05$). Por último, los niveles de leptina más bajos de este grupo se observaron en el período de entrenamiento genérico sin llegar en ningún caso al nivel de la significación estadística ($p>0,05$).

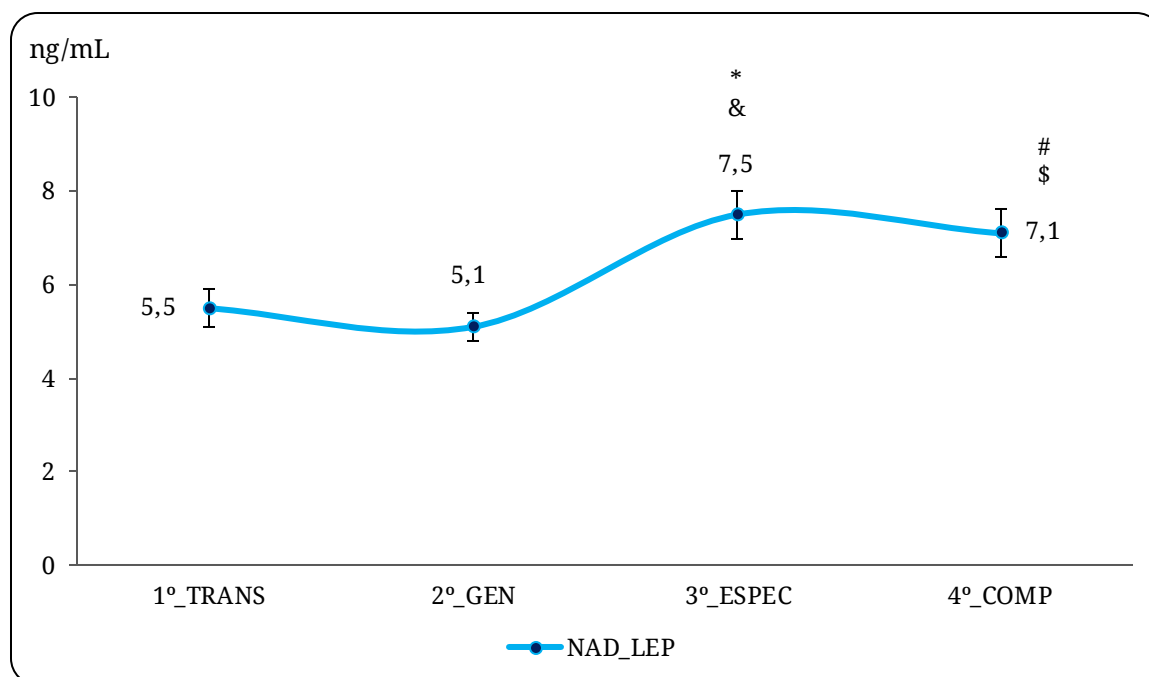


Figura 92: Evolución del perfil de LEP en nadadoras a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 3º_ESPEC vs 1º_TRANS; (&) $p<0,05$ para 3º_ESPEC vs 2º_GEN; (#) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 1º_TRANS; (\$) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 2º_GEN (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.1.2. Prolactina (PRL)

Las nadadoras presentaron los niveles más altos de prolactina en el período de entrenamiento genérico, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a los períodos de transición y competición ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de prolactina del período de entrenamiento específico, fueron significativamente más altos que los del período de transición ($p<0,05$). Por último, los niveles más bajos de prolactina se observaron en el período de transición, sin que la diferencia observada alcanzase el nivel de significación estadística con respecto al período de competición ($p>0,05$).

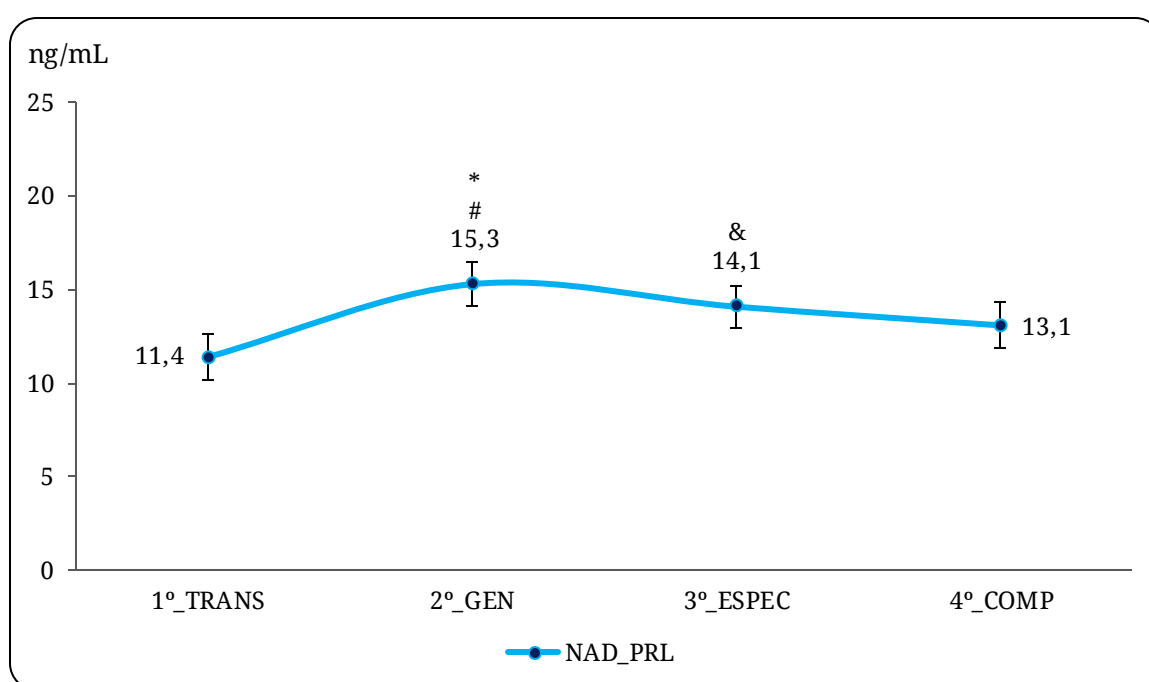


Figura 93: Evolución del perfil de PRL en nadadoras a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 2°_GEN vs 1°_TRANS; (#) $p<0,05$ para 2°_GEN vs 4°_COMP; (&) $p<0,05$ para 3°_ESPEC vs 1°_TRANS (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.1.3. Hormona del Crecimiento (GH)

Las nadadoras presentaron los niveles más altos de hormona del crecimiento en el período de competición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al resto de períodos ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de prolactina del período de entrenamiento genérico, fueron significativamente más altos que los del período de transición ($p<0,05$).

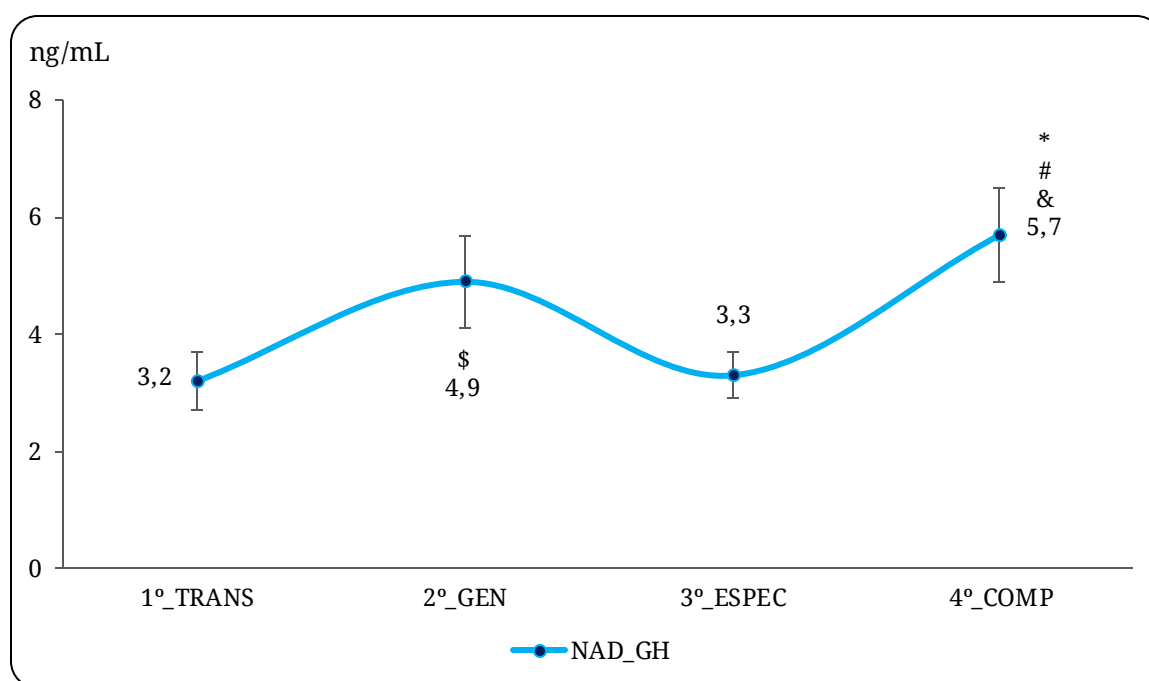


Figura 94: Evolución del perfil de GH en nadadoras a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 4°_COMP vs 1°_TRANS; (#) $p<0,05$ para 4°_COMP vs 2°_GEN; (&) $p<0,05$ para 4°_COMP vs 3°_ESPEC; (\$) $p<0,05$ para 2°_GEN vs 1°_TRANS (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.1.4. Factor de Crecimiento Similar a Insulina – I (IGF-1)

Las nadadoras presentaron los niveles más altos de IGF-1 en el período de transición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al resto de períodos ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de IGF-1 del período de entrenamiento genérico fueron más altos que los de los períodos de entrenamiento específico y competición, sin que la diferencia observada llegase al nivel de la significación estadística. Por último, en el período de entrenamiento específico se alcanzaron los niveles más bajos de IGF-1 observados en el grupo de nadadoras.

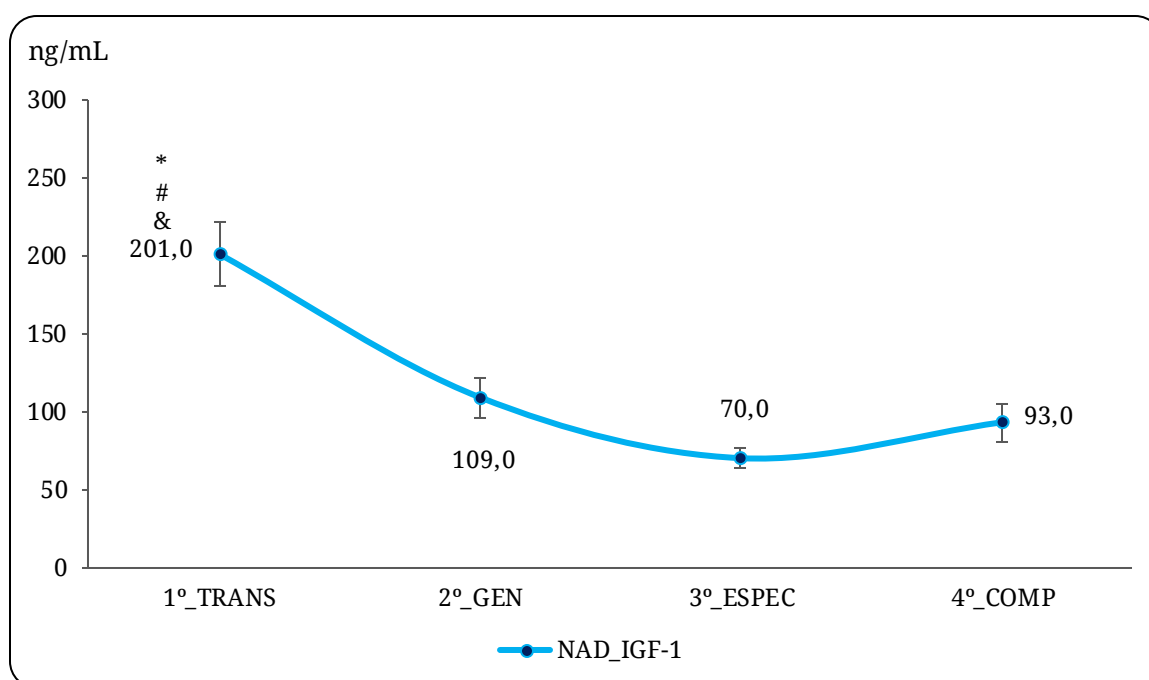


Figura 95: Evolución del perfil de IGF-1 en nadadoras a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 2º_GEN; (#) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 3º_ESPEC; (&) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 4º_COMP (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.1.5. Hormona Luteinizante (LH)

Las nadadoras presentaron los niveles más altos de LH en el período de transición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al período de competición ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de LH del período de entrenamiento genérico fueron significativamente más altos que los del período de competición ($p<0,05$), al igual que también lo fueron los valores del período de entrenamiento específico con respecto a los del período de competición ($p<0,05$). Por último, en el período de competición se alcanzaron los niveles más bajos de LH observados en este grupo.

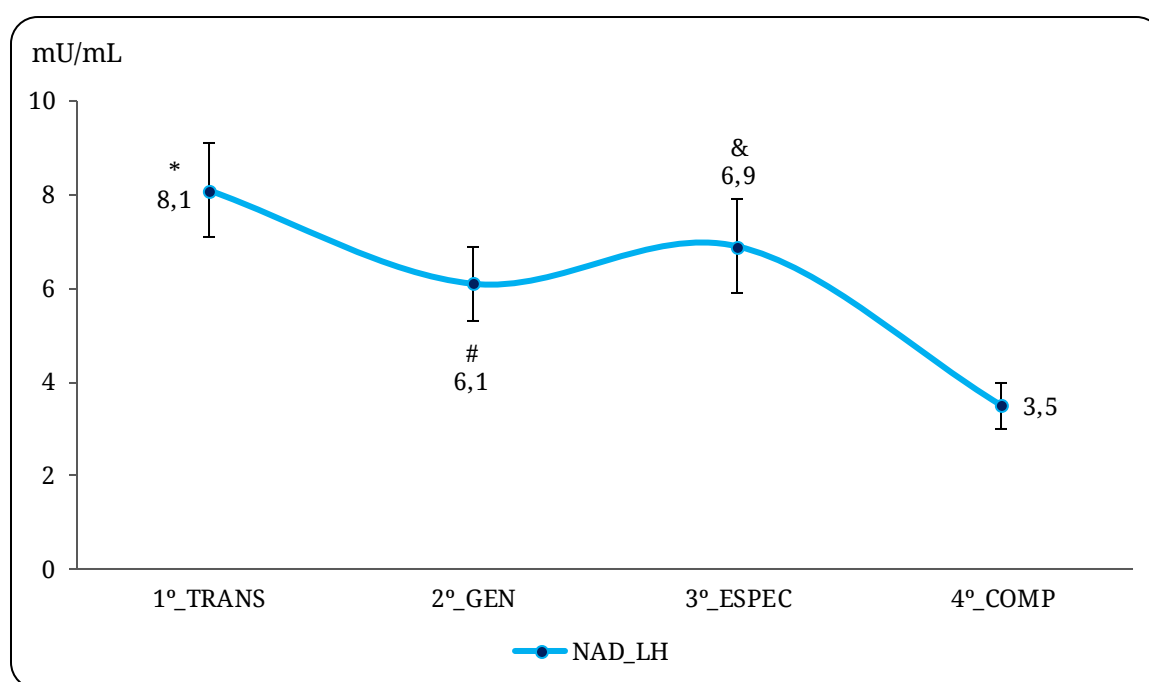


Figura 96: Evolución del perfil de LH en nadadoras a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 4º_COMP; (#) $p<0,05$ para 2º_GEN vs 4º_COMP; (&) $p<0,05$ para 3º_ESPEC vs 4º_COMP (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.1.6. Testosterona (TESTO)

Las nadadoras presentaron los niveles más altos de testosterona en el período de competición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al resto de períodos ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de testosterona del período de entrenamiento genérico fueron más altos que los del período de transición, encontrándose la diferencia en el límite de la significación estadística ($p=0,057$). Por último, los niveles de testosterona más bajos de este grupo se observaron en el período de transición, sin que la diferencia observada alcanzase el nivel de significación con respecto al período de entrenamiento específico ($p>0,05$).

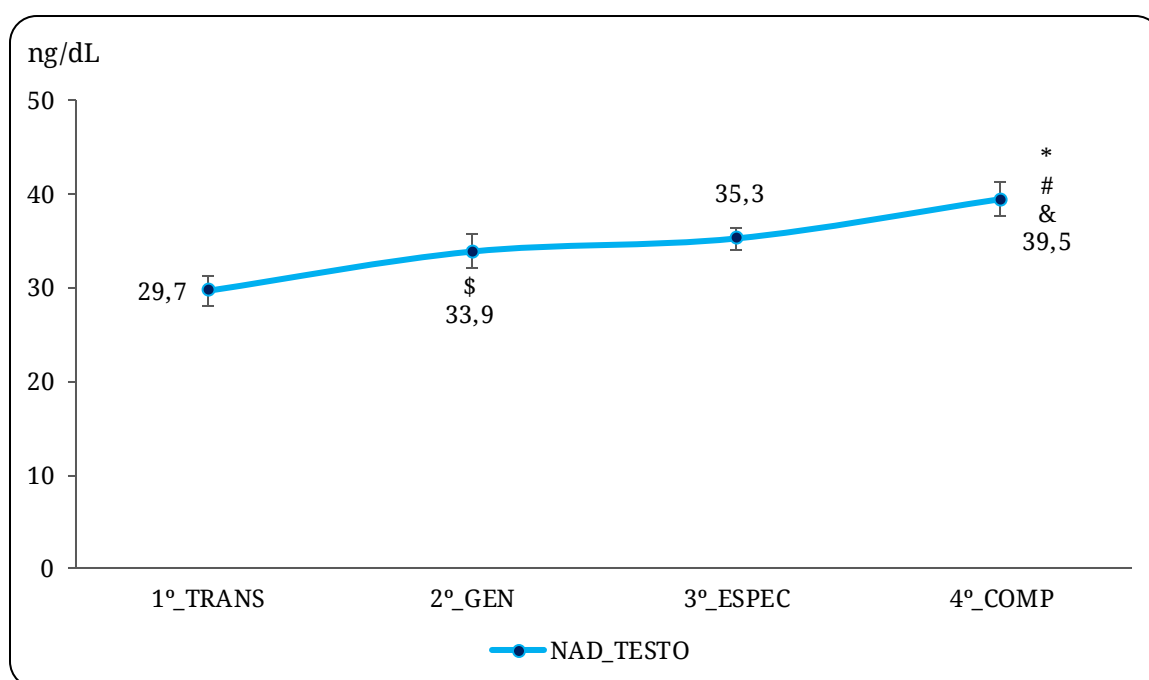


Figura 97: Evolución del perfil de TESTO en nadadoras a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 1º_TRANS; (#) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 2º_GEN; (&) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 3º_ESPEC; (\$) $p=0,057$ para 2º_GEN vs 1º_TRANS (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.1.7. Cortisol (CORT)

Las nadadoras presentaron los niveles más altos de testosterona en el período de entrenamiento específico, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a los períodos de transición y competición ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de testosterona del período de entrenamiento genérico también fueron significativamente más altos que los de los períodos de transición y competición ($p<0,05$). Por último, los niveles de testosterona más bajos de este grupo se observaron en el período de transición.

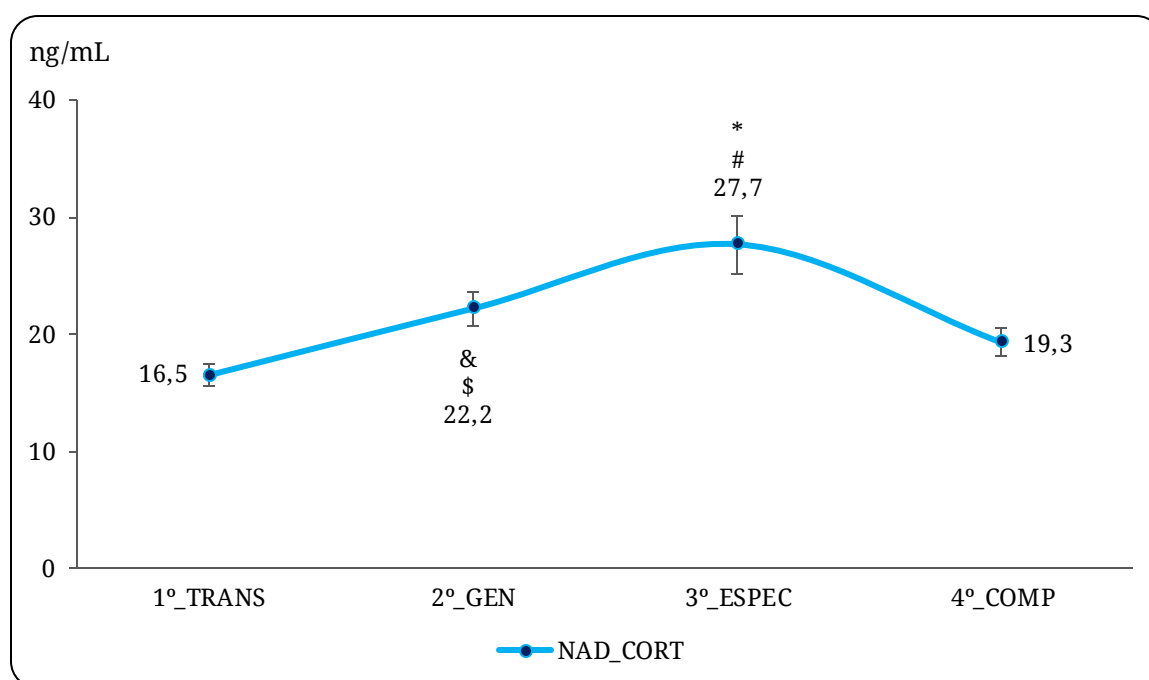


Figura 98: Evolución del perfil de CORT en nadadoras a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 3º_ESPEC vs 1º_TRANS; (#) $p<0,05$ para 3º_ESPEC vs 4º_COMP; (&) $p<0,05$ para 2º_GEN vs 1º_TRANS; (\$) $p<0,05$ para 2º_GEN vs 4º_COMP (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.1.8. Estradiol (E2)

En las nadadoras, las cifras de estradiol se mantuvieron estables desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico incluido; por el contrario, en el período de competición los niveles de estradiol aumentaron para alcanzar los valores más altos de toda la temporada, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al período de transición ($p=0,01$).

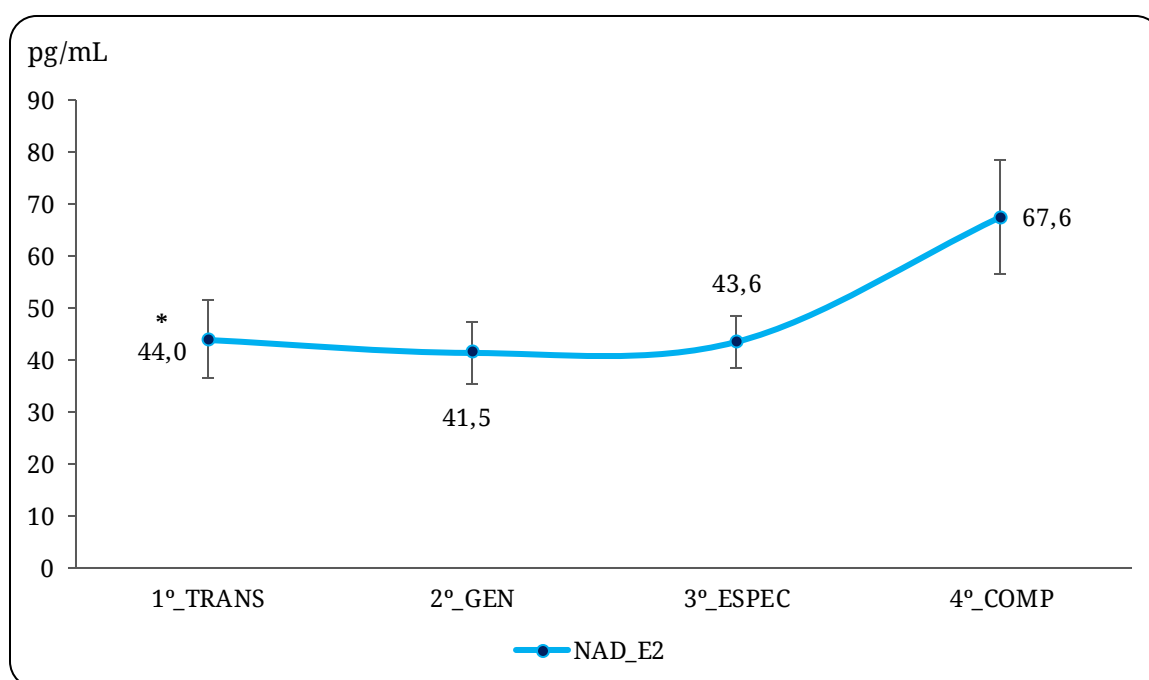


Figura 99: Evolución del perfil de E2 en nadadoras a lo largo de la temporada: (*) $p=0,01$ para 1°_TRANS vs 4°_COMP (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.2. Piragüistas (PIR)

La evolución del perfil hormonal de las piragüistas, a lo largo de la temporada, aparece recogida a continuación.

PIR (n= 16)	1º_TRANS	2º_GEN	3º_ESPEC	4º_COMP
LEP (ng/mL)	11,0 ± 1,2	8,0 ± 0,6	7,1 ± 0,6	6,6 ± 0,2
PRL (ng/mL)	26,6 ± 3,4	35,3 ± 1,1	30,5 ± 3,5	49,2 ± 4,0
GH (ng/mL)	2,2 ± 0,6	0,6 ± 0,2	0,1 ± 0,0	0,5 ± 0,2
IGF-1 (ng/mL)	47,0 ± 9,0	11,0 ± 2,0	42,0 ± 8,0	10,0 ± 3,0
LH (mU/mL)	5,8 ± 0,9	2,8 ± 1,0	2,9 ± 0,7	6,2 ± 1,8
TEST (ng/dL)	43,0 ± 3,8	30,6 ± 4,0	41,9 ± 3,7	41,5 ± 5,4
CORT (ng/mL)	26,7 ± 1,9	37,0 ± 4,3	28,6 ± 1,6	42,8 ± 3,9
E2 (pg/mL)	69,2 ± 13,7	43,7 ± 21,8	69,2 ± 22,7	34,4 ± 5,9

Tabla 25: Evolución del perfil hormonal de las piragüistas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.2.1. Leptina (LEP)

Las piragüistas presentaron los niveles más altos de leptina en el período de transición, siendo la diferencia significativa con respecto al resto de períodos ($p<0,05$). Asimismo, las cifras de leptina fueron descendiendo progresivamente a lo largo de la temporada para alcanzar su valor más bajo en el período de competición, sin que la diferencia observada alcanzase el nivel de significación estadística con respecto a los períodos de entrenamiento genérico y específico ($p>0,05$).

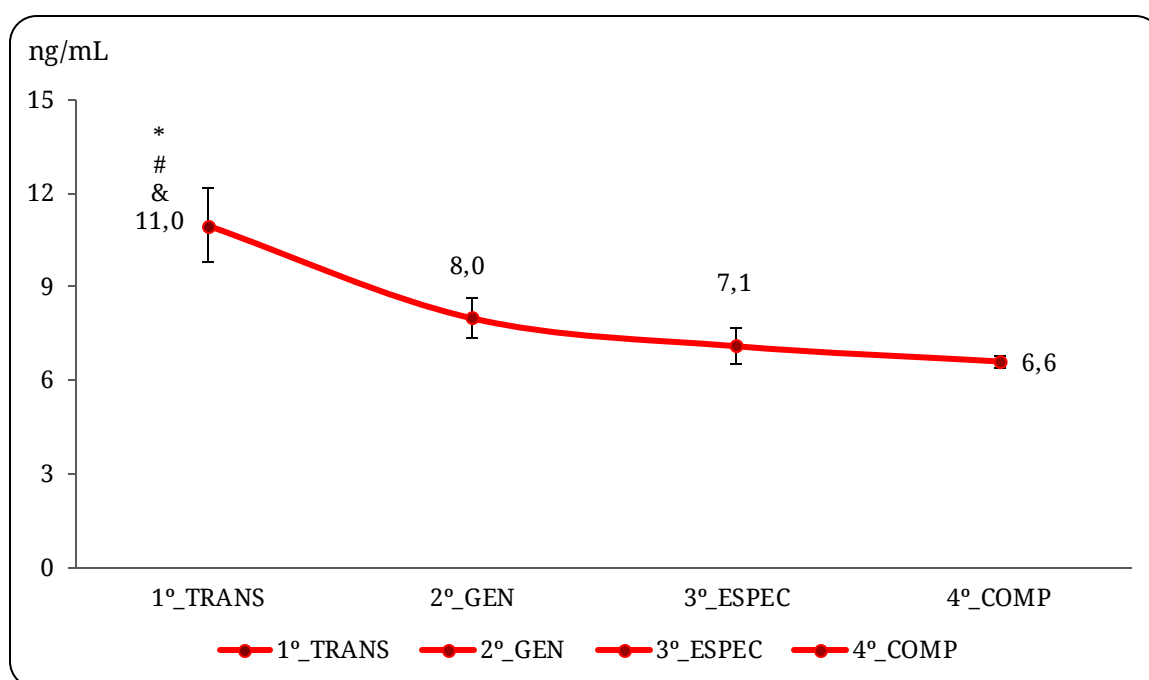


Figura 100: Evolución del perfil de LEP en piragüistas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 2º_GEN; (#) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 3º_ESPEC; (&) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 4º_COMP (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.2.2. Prolactina (PRL)

Los niveles más altos de prolactina en piragüistas se alcanzaron en el período de competición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al resto de períodos ($p<0,05$). Asimismo, los niveles más bajos se observaron en el período de transición, sin que la diferencia alcanzase el nivel de significación con respecto a los períodos de entrenamiento genérico y específico ($p>0,05$).

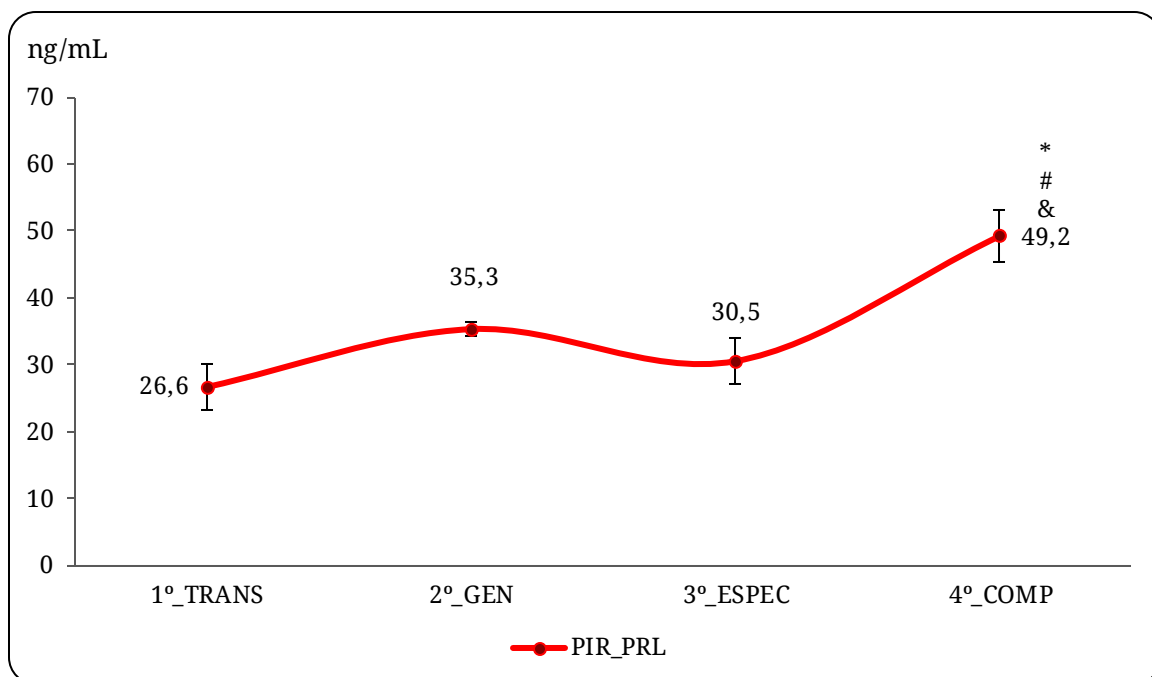


Figura 101: Evolución del perfil de PRL en piragüistas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 1º_TRANS; (#) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 2º_GEN; (&) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 3º_ESPEC (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.2.3. Hormona del Crecimiento (GH)

Las piragüistas presentaron los niveles más altos de hormona del crecimiento en el período de transición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al resto de períodos ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de hormona del crecimiento más bajos se observaron en el período de entrenamiento específico, sin que la diferencia observada alcanzase el nivel de significación estadística con respecto a los períodos de entrenamiento genérico y competición ($p>0,05$).

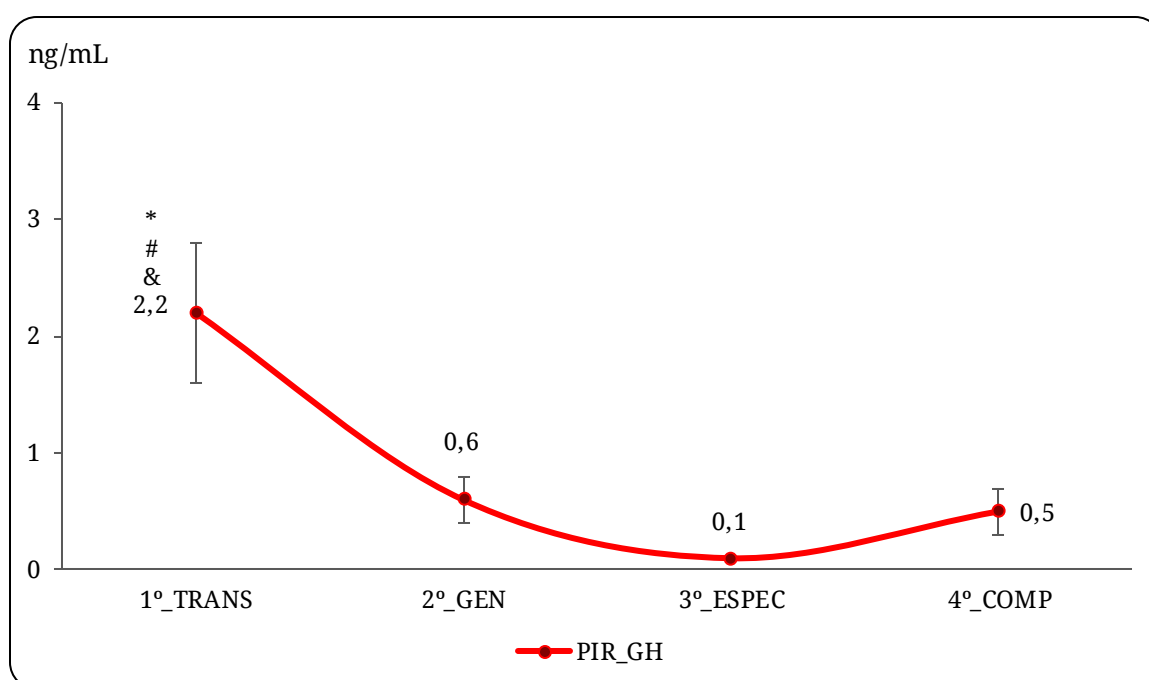


Figura 102: Evolución del perfil de GH en piragüistas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 2º_GEN; (#) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 3º_ESPEC; (&) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 4º_COMP (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.2.4. Factor de Crecimiento Similar a Insulina – I (IGF-1)

Las piragüistas presentaron los niveles más altos de IGF-1 en el período de transición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a los períodos de entrenamiento genérico y competición ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de IGF-1 del período de entrenamiento específico también fueron significativamente más altos que en los períodos de entrenamiento genérico y competición ($p<0,05$). Por último, en los períodos de entrenamiento genérico y competición se alcanzaron los niveles más bajos de IGF-1 siendo idénticos los valores en ambos casos.

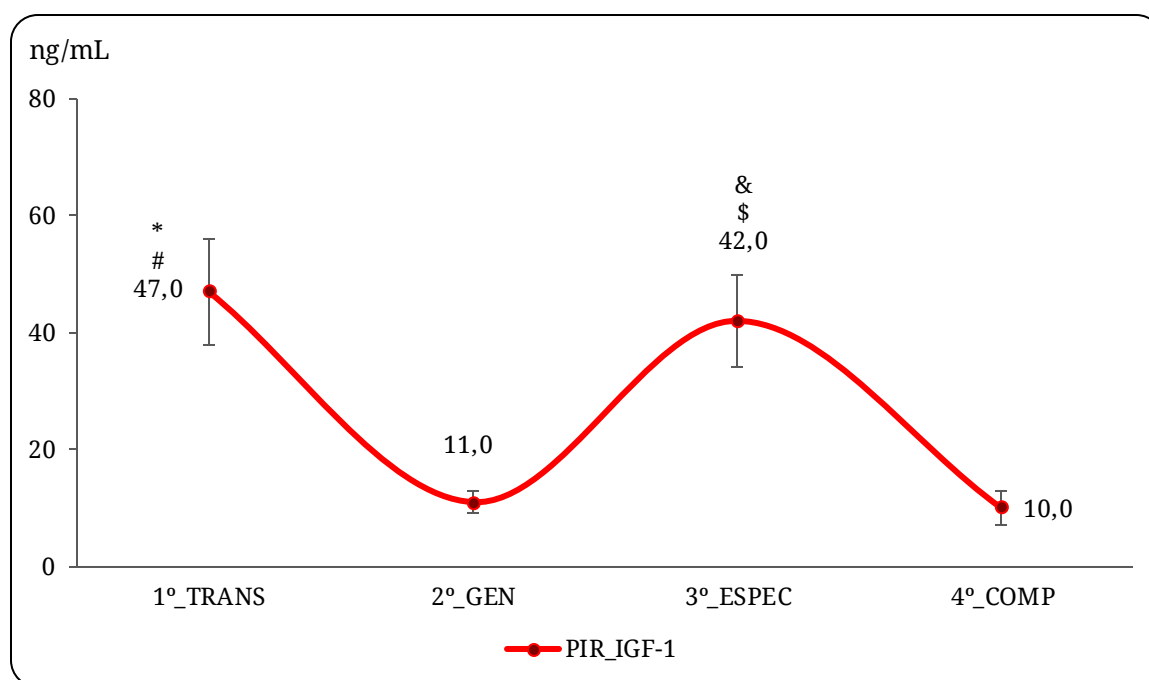


Figura 103: Evolución del perfil de IGF-1 en piragüistas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 2º_GEN; (#) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 4º_COMP; (&) $p<0,05$ para 3º_ESPEC vs 2º_GEN; (\$) $p<0,05$ para 3º_ESPEC vs 4º_COMP (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.2.5. Hormona Luteinizante (LH)

Las piragüistas presentaron los niveles más altos de LH en el período de competición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al período de entrenamiento específico ($p<0,05$). Asimismo, los niveles del período de transición fueron significativamente más altos que los del período de entrenamiento específico ($p<0,05$). Por último, en el período de entrenamiento genérico se alcanzaron los niveles más bajos de LH, manteniéndose estables hasta el período de entrenamiento específico.

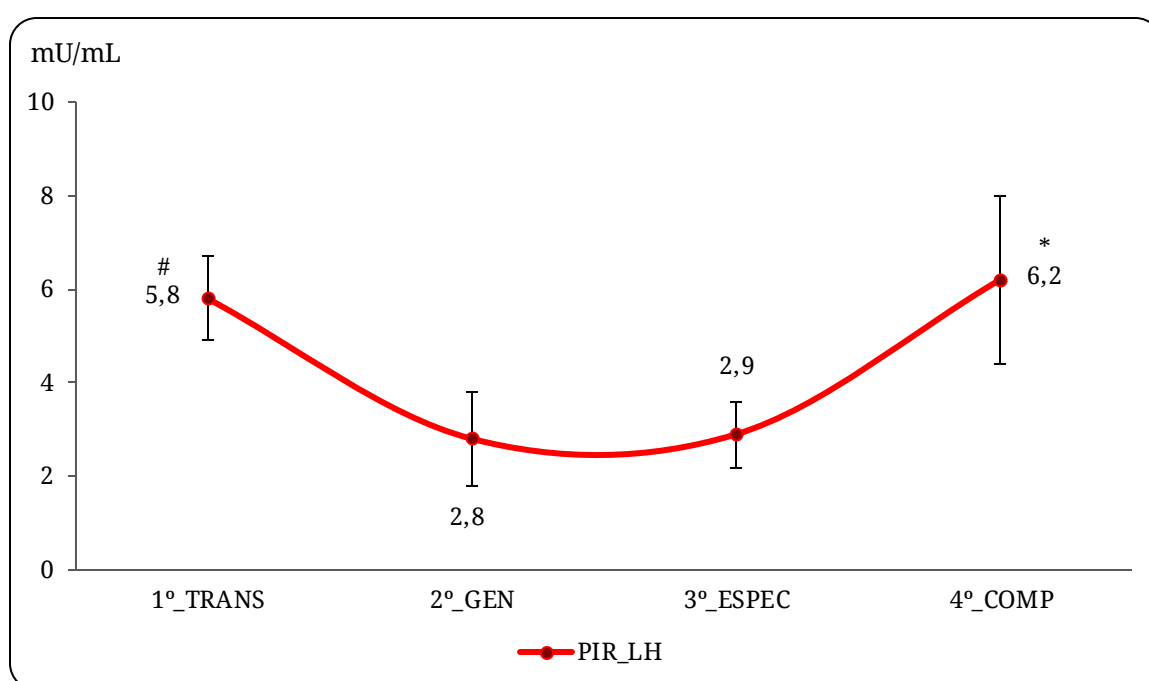


Figura 104: Evolución del perfil de LH en piragüistas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 3º_ESPEC; (#) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 3º_ESPEC (valores expresados como $\bar{X} \pm \text{EEM}$).

2.2.6. Testosterona (TESTO)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de testosterona de las piragüistas a lo largo de la temporada ($p>0,05$). Los niveles más bajos se observaron en el período de entrenamientogenérico, sin que la diferencia observada alcanzase el nivel de significación estadística con respecto al resto de períodos.

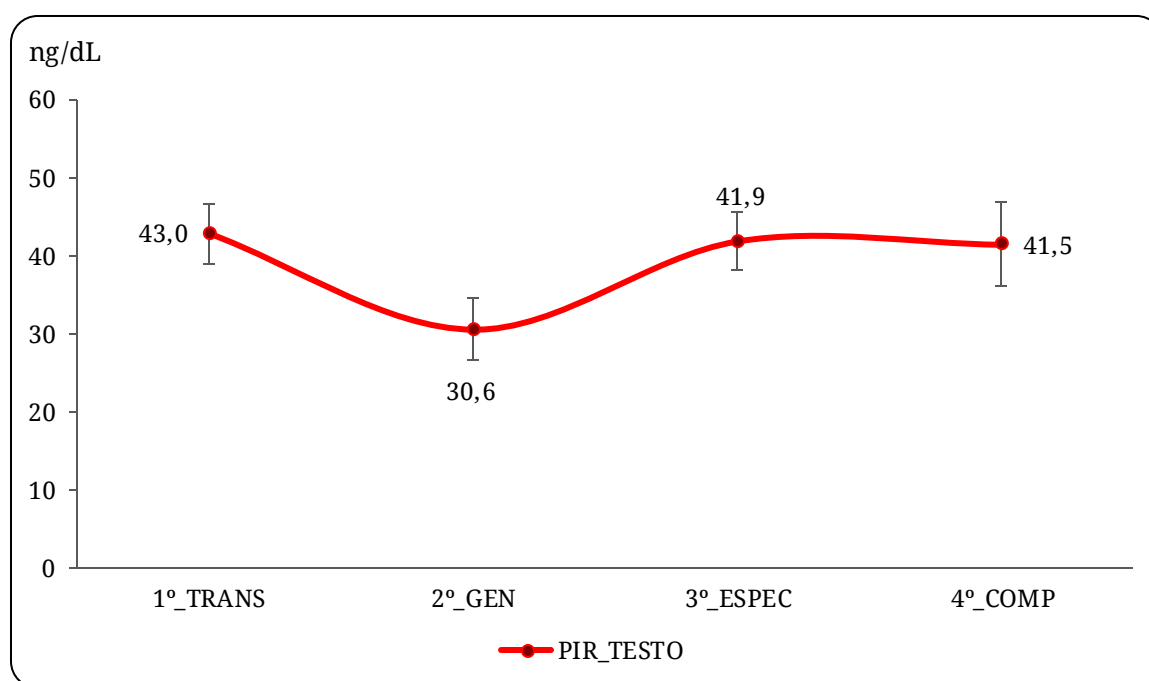


Figura 105: Evolución del perfil de TESTO en piragüistas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.2.7. Cortisol (CORT)

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cortisol de las piragüistas a lo largo de la temporada ($p>0,05$). Los niveles más altos de cortisol se observaron en el período de competición y los más bajos en el período de transición, sin llegar a alcanzar en ningún caso el nivel de significación estadística con respecto al resto de períodos.

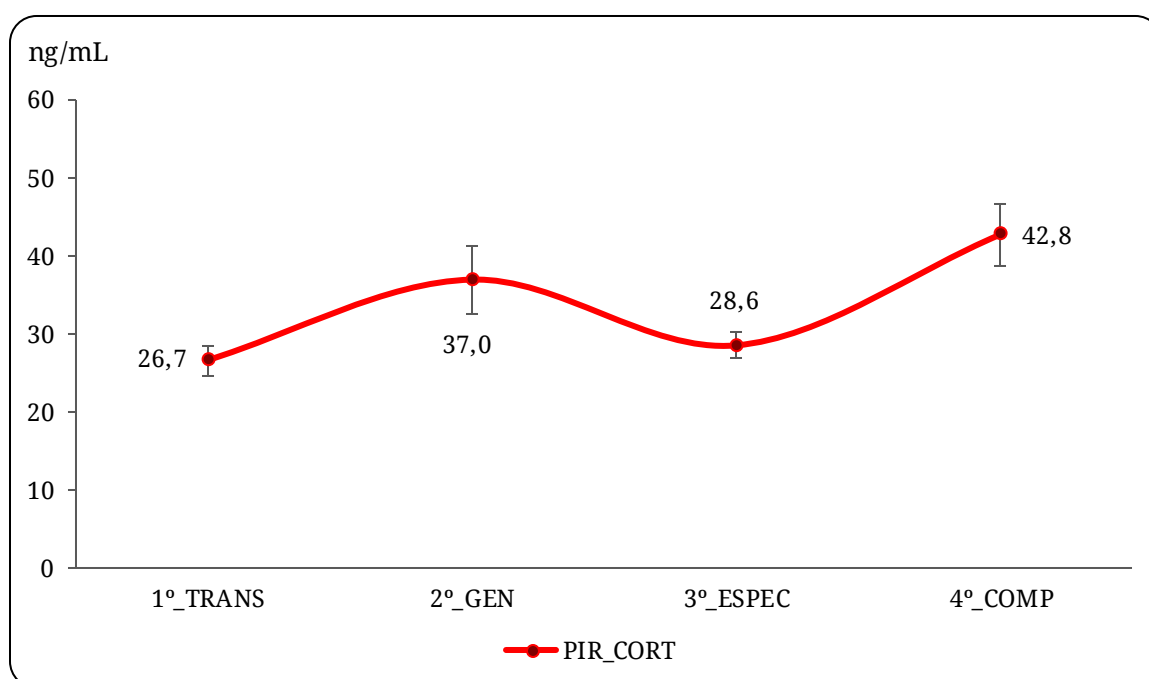


Figura 106: Evolución del perfil de CORT en piragüistas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.2.8. Estradiol (E2)

A pesar de la fluctuación de las cifras de estradiol a lo largo de la temporada, no se observan diferencias estadísticamente al comparar los distintos períodos ($p>0,05$) en el grupo de piragüistas, confirmándose los niveles más bajos de estradiol en piragüistas en el período de competición.

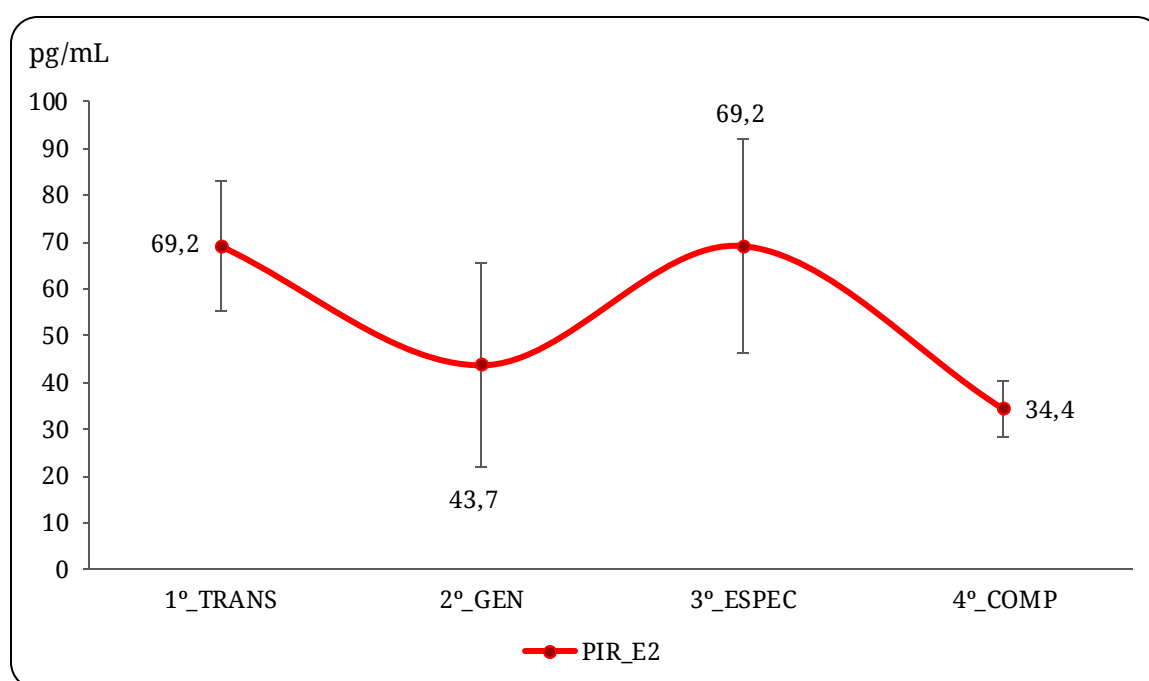


Figura 107: Evolución del perfil de E2 en piragüistas a lo largo de la temporada (valores expresados como $\bar{X} \pm \text{EEM}$).

2.3. Triatletas (TRI)

La evolución del perfil hormonal de las triatletas, a lo largo de la temporada, aparece recogida a continuación.

TRI (n= 16)	1º_TRANS	2º_GEN	3º_ESPEC	4º_COMP
LEP (ng/mL)	6,3 ± 0,7	3,8 ± 0,3	2,9 ± 0,2	4,9 ± 0,6
PRL (ng/mL)	17,6 ± 1,7	23,6 ± 2,9	25,2 ± 1,1	22,9 ± 2,2
GH (ng/mL)	3,3 ± 0,7	3,9 ± 0,9	1,4 ± 0,3	0,8 ± 0,2
IGF-1 (ng/mL)	63,0 ± 6,0	42,0 ± 7,0	21,0 ± 2,0	24,0 ± 2,0
LH (mU/mL)	4,1 ± 0,7	4,9 ± 0,7	8,2 ± 0,6	7,3 ± 0,7
TEST (ng/dL)	49,9 ± 3,9	46,6 ± 5,0	35,6 ± 2,4	38,3 ± 3,8
CORT (ng/mL)	24,3 ± 2,0	27,5 ± 2,2	31,1 ± 1,3	28,9 ± 2,3
E2 (pg/mL)	61,1 ± 17,3	91,5 ± 17,8	72,4 ± 7,7	94,6 ± 3,9

Tabla 26: Evolución del perfil hormonal de las triatletas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.3.1. Leptina (LEP)

Las triatletas presentaron los niveles más altos de leptina en el período de transición, siendo la diferencia significativa con respecto al período de entrenamiento específico ($p<0,05$). Los niveles de leptina del período de entrenamiento genérico también fueron significativamente mayores que los del período de entrenamiento específico ($p<0,05$). Asimismo, los niveles más bajos de leptina en este grupo se alcanzaron en el período de entrenamiento específico, sin que la diferencia observada alcanzase el nivel de significación estadística con respecto al período de competición ($p>0,05$).

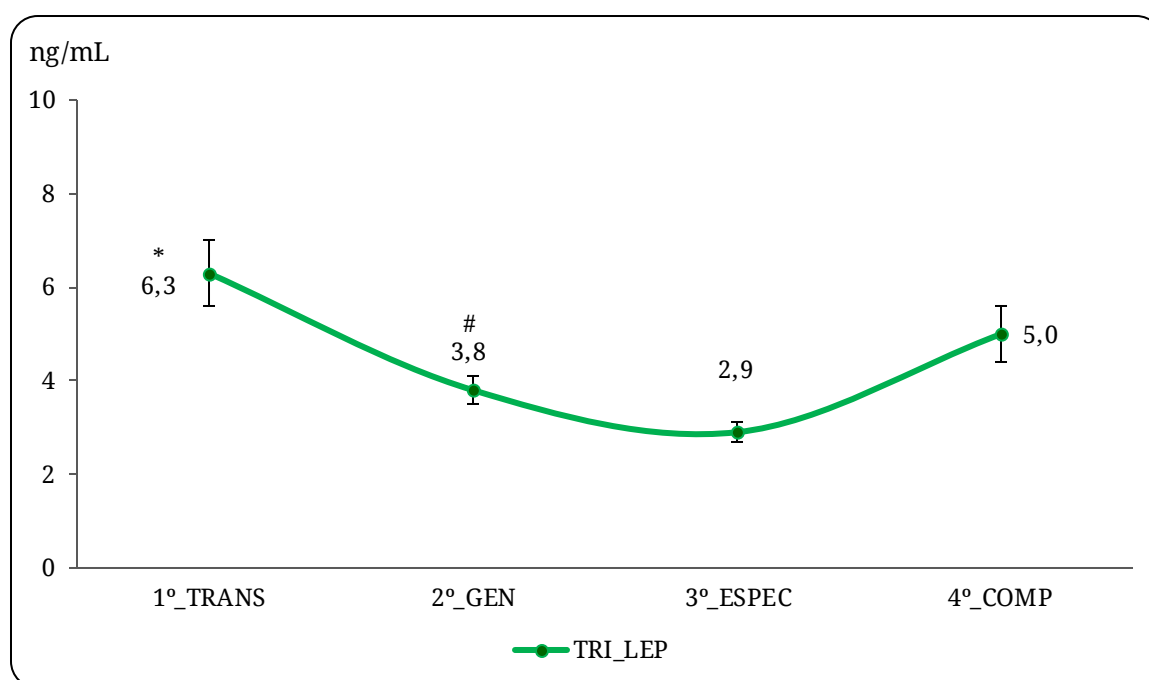


Figura 108: Evolución del perfil de LEP en triatletas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 3º_ESPEC; (#) $p<0,05$ para 2º_GEN vs 3º_ESPEC (valores expresados como $\bar{X} \pm \text{EEM}$).

2.3.2. Prolactina (PRL)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de prolactina de las triatletas a lo largo de la temporada ($p>0,05$). Los niveles más bajos se observaron en el período de transición, para aumentar moderadamente sus cifras en el período de entrenamiento genérico y mantenerse en valores similares en los sucesivos períodos.

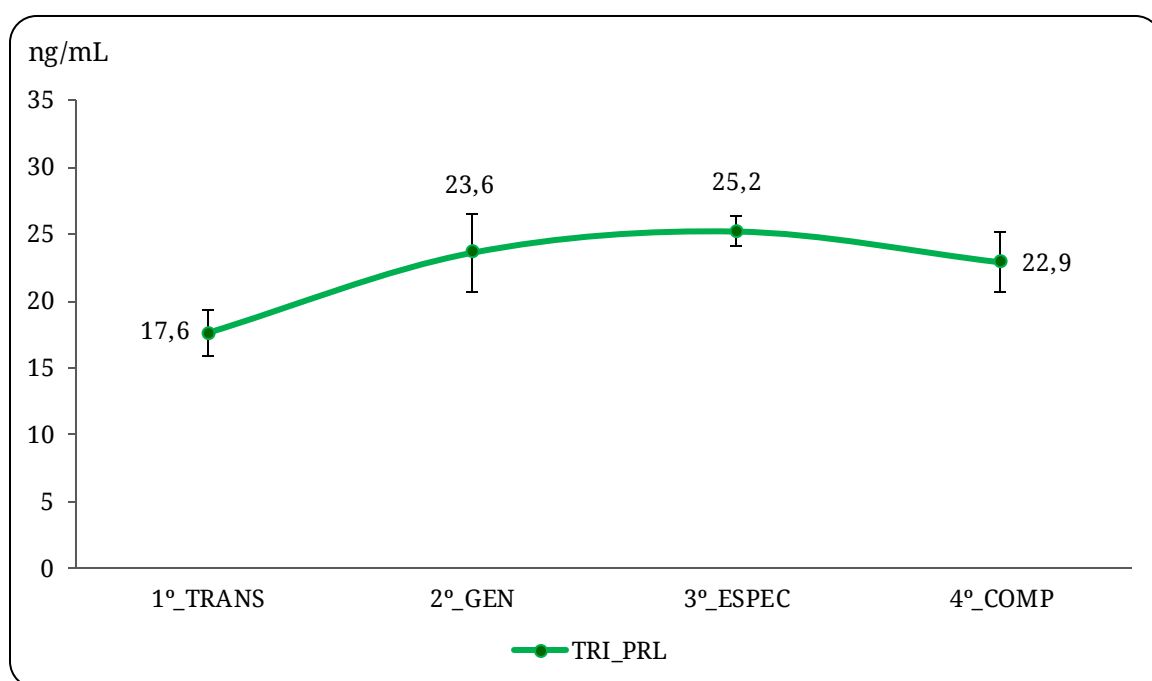


Figura 109: Evolución del perfil de PRL en triatletas a lo largo de la temporada: (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.3.3. Hormona del Crecimiento (GH)

Las triatletas presentaron los niveles más altos de GH en el período de entrenamiento específico, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al período de competición ($p<0,05$). Los niveles de GH del período de entrenamiento genérico, también fueron significativamente más altos que los del período de competición ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de GH del período de entrenamiento específico fueron más altos que los del período de competición, encontrándose la diferencia en el límite de la significación estadística ($p=0,59$). Por último, los niveles más bajos de GH se alcanzaron en el período de competición.

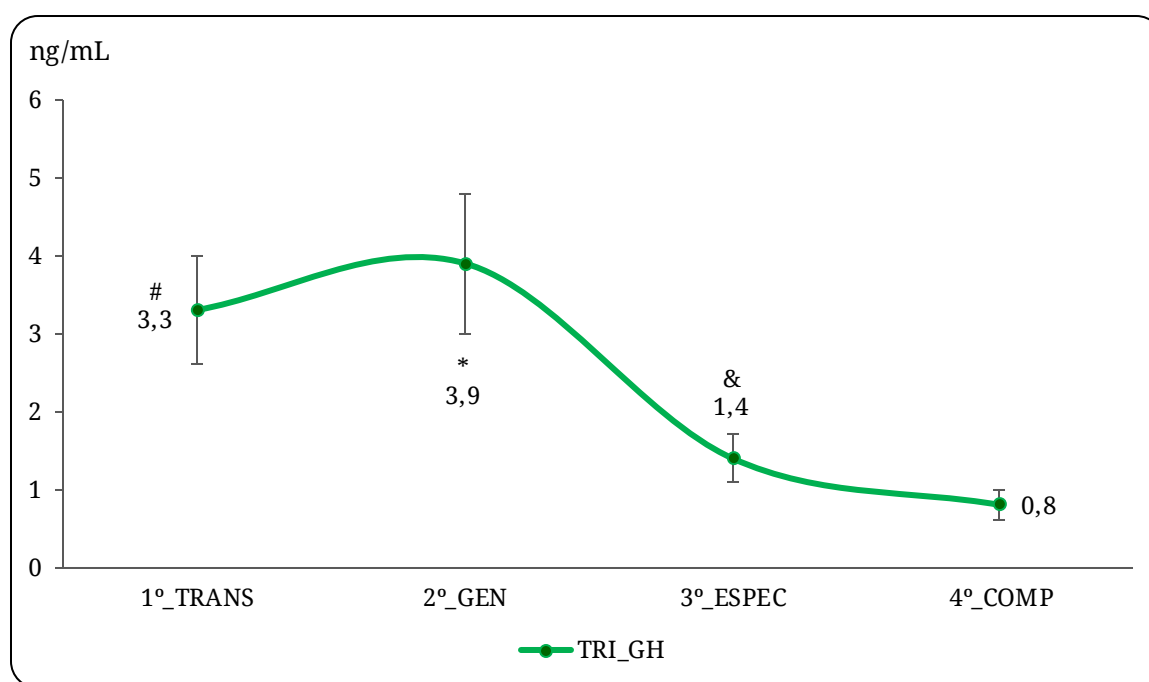


Figura 110: Evolución del perfil de GH en triatletas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 2º_GEN vs 4º_COMP; (#) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 4º_COMP; (&) $p=0,59$ para 3º_ESPEC vs 4º_COMP (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.3.4. Factor de Crecimiento Similar a Insulina – I (IGF-1)

Las triatletas presentaron los niveles más altos de IGF-1 en el período de transición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a los períodos de entrenamiento específico y competición ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de IGF-1 del período de entrenamiento genérico también fueron significativamente más altos que los observados en los períodos de entrenamiento específico y competición ($p<0,05$). Por último, en el período de entrenamiento específico se alcanzaron los niveles más bajos de IGF-1 en este grupo, sin que la diferencia observada alcanzase el nivel de significación con respecto al período de competición ($p>0,05$).

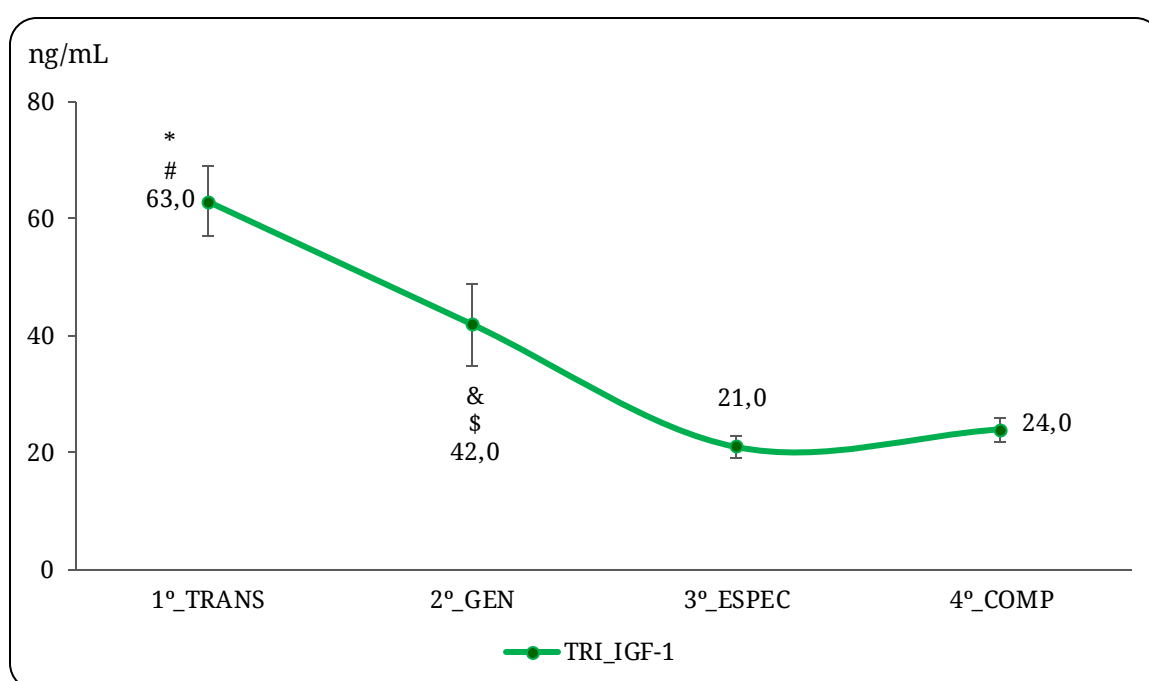


Figura 111: Evolución del perfil de IGF-1 en triatletas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 3º_ESPEC; (#) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 4º_COMP; (&) $p<0,05$ para 2º_GEN vs 3º_ESPEC; (\$) $p<0,05$ para 2º_GEN vs 4º_COMP (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.3.5. Hormona Luteinizante (LH)

Las triatletas presentaron los niveles más altos de LH en el período de entrenamiento específico, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a los períodos de transición y entrenamiento genérico ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de LH del período de competición también fueron significativamente más altos que los del período de transición ($p<0,05$). Por último, en el período de transición se observaron los niveles más bajos de LH en el grupo de triatletas.

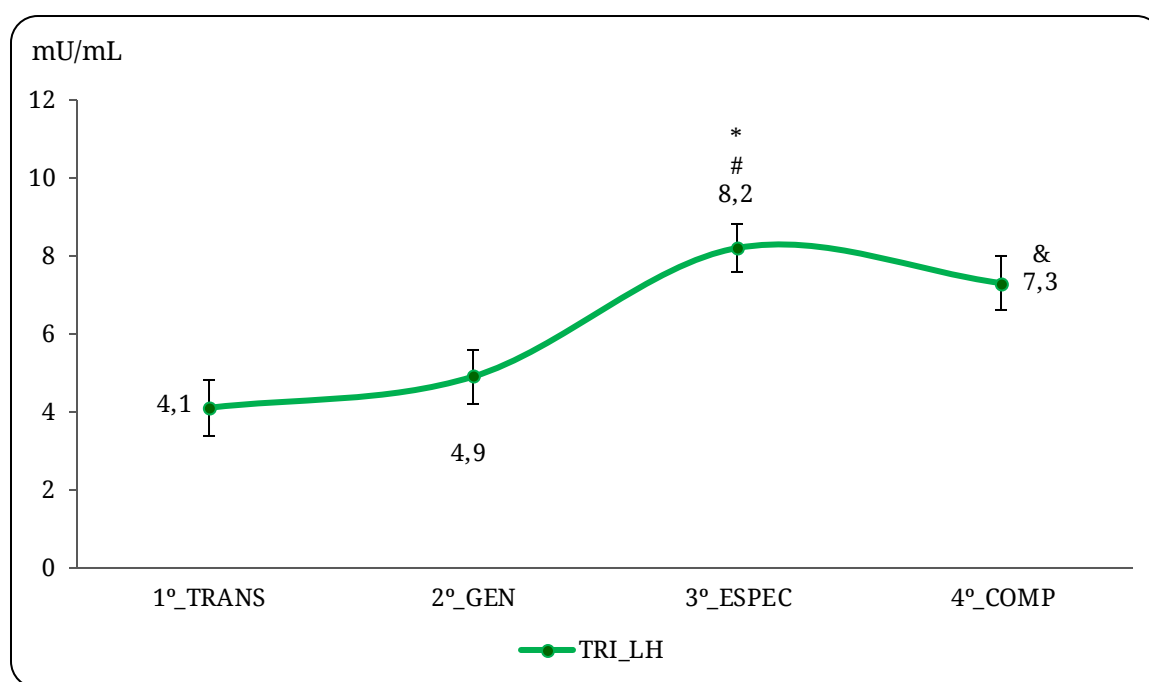


Figura 112: Evolución del perfil de LH en triatletas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 3º_ESPEC vs 1º_TRANS; (#) $p<0,05$ para 3º_ESPEC vs 2º_GEN; (&) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 1º_TRANS (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.3.6. Testosterona (TESTO)

Las triatletas presentaron los niveles más altos de testosterona en el período de transición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al período de entrenamiento específico ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de testosterona del período de entrenamiento genérico también fueron significativamente más altos que los del período de competición ($p<0,05$). Por último, los niveles más bajos de testosterona en el grupo de triatletas se observaron en el período de entrenamiento específico, sin que la diferencia observada alcanzase el nivel de significación estadística con respecto al período de competición ($p>0,05$).

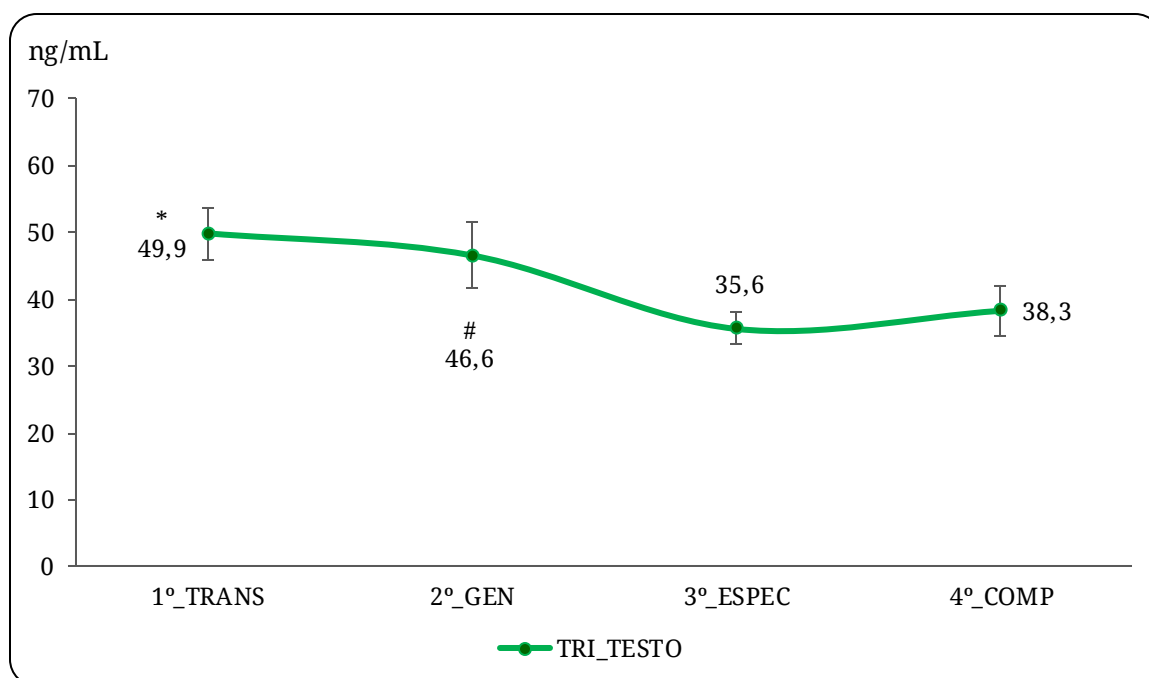


Figura 113: Evolución del perfil de TESTO en triatletas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 3º_ESPEC; (#) $p<0,05$ para 2º_GEN vs 4º_COMP (valores expresados como $\bar{X} \pm \text{EEM}$).

2.3.7. Cortisol (CORT)

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cortisol de las triatletas a lo largo de la temporada ($p>0,05$). Los niveles más altos se observaron en el período de entrenamiento específico y los más bajos en el período de transición, sin llegar a alcanzar en ningún caso el nivel de significación estadística con respecto al resto de períodos.

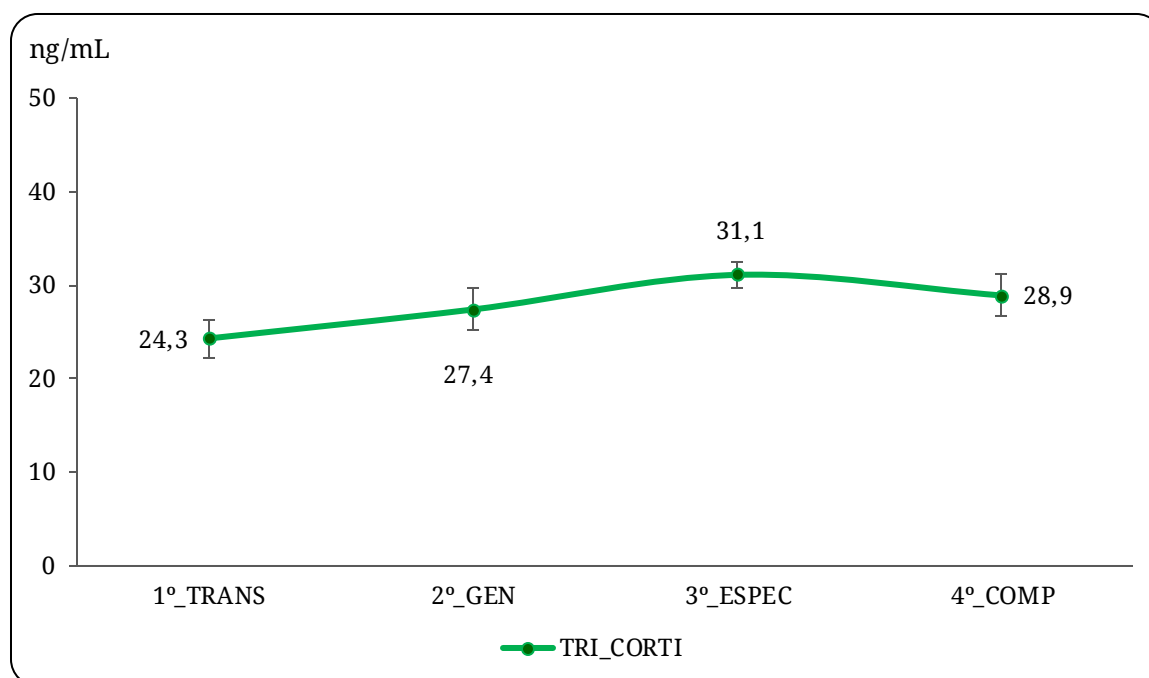


Figura 114: Evolución del perfil de CORT en triatletas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.3.8. Estradiol (E2)

Las triatletas presentaron los niveles más altos de estradiol en el período de competición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al período de entrenamiento específico ($p<0,05$). Los niveles más bajos se registraron en el período de transición, sin que la diferencia observada alcanzase el nivel de significación estadística con respecto al resto de períodos.

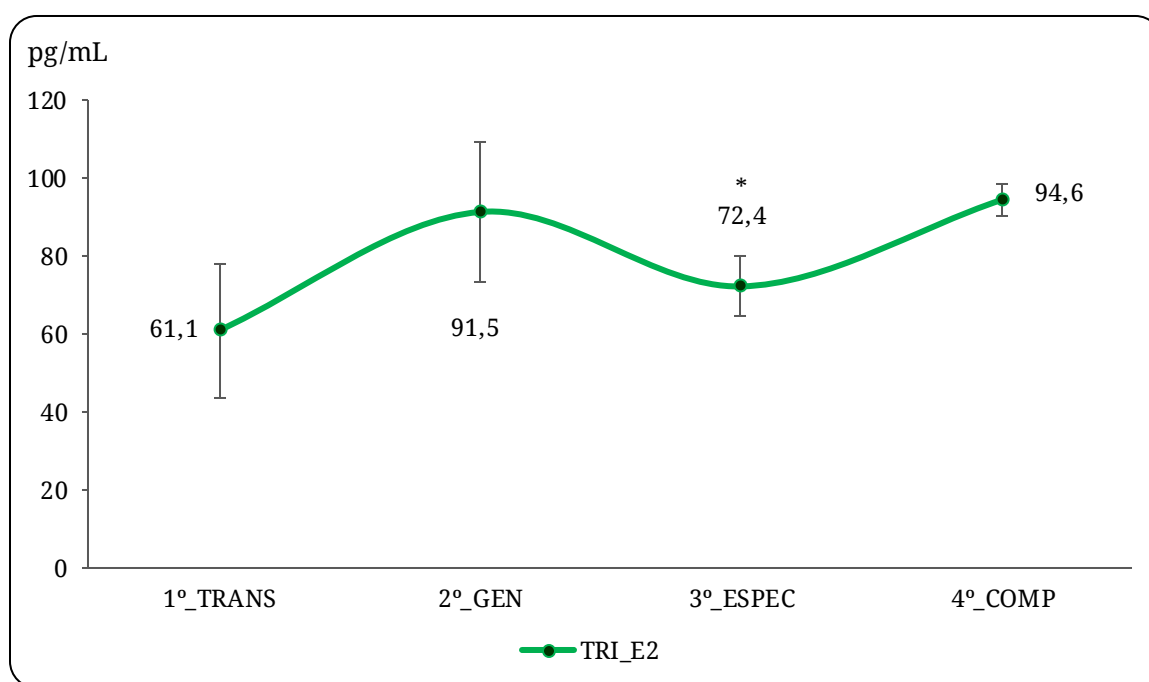


Figura 115: Evolución del perfil de E2 en triatletas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 3º_ESPEC vs 4º_COMP (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.4. Atletas (AT)

La evolución del perfil hormonal de las atletas, a lo largo de la temporada, aparece recogida a continuación.

AT (n= 12)	1º_TRANS	2ª_GEN	3º_ESPEC	4º_COMP
LEP (ng/mL)	4,9 ± 0,4	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,3	4,5 ± 0,4
PRL (ng/mL)	17,0 ± 0,8	22,5 ± 2,7	20,3 ± 1,5	21,7 ± 1,6
GH (ng/mL)	5,0 ± 0,5	3,0 ± 0,6	5,4 ± 1,1	3,9 ± 0,9
IGF-1 (ng/mL)	113,0 ± 14,0	184,0 ± 27,0	93,0 ± 13,0	128,0 ± 24,0
LH (mU/mL)	17,6 ± 4,4	4,9 ± 0,8	8,5 ± 2,9	3,1 ± 0,8
TEST (ng/dL)	31,1 ± 0,6	27,6 ± 2,7	38,7 ± 3,3	38,0 ± 2,6
CORT (ng/mL)	18,0 ± 1,6	16,9 ± 1,9	20,3 ± 2,1	23,4 ± 1,9
E2 (pg/mL)	45,8 ± 3,4	55,6 ± 8,9	39,5 ± 7,3	47,7 ± 7,3

Tabla 27: Evolución del perfil hormonal de las atletas a lo largo de la temporada (valores expresados como $\bar{X} \pm \text{EEM}$).

2.4.1. Leptina (LEP)

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de leptina de las atletas a lo largo de la temporada ($p>0,05$), observándose valores idénticos en todos los períodos de estudio considerados.

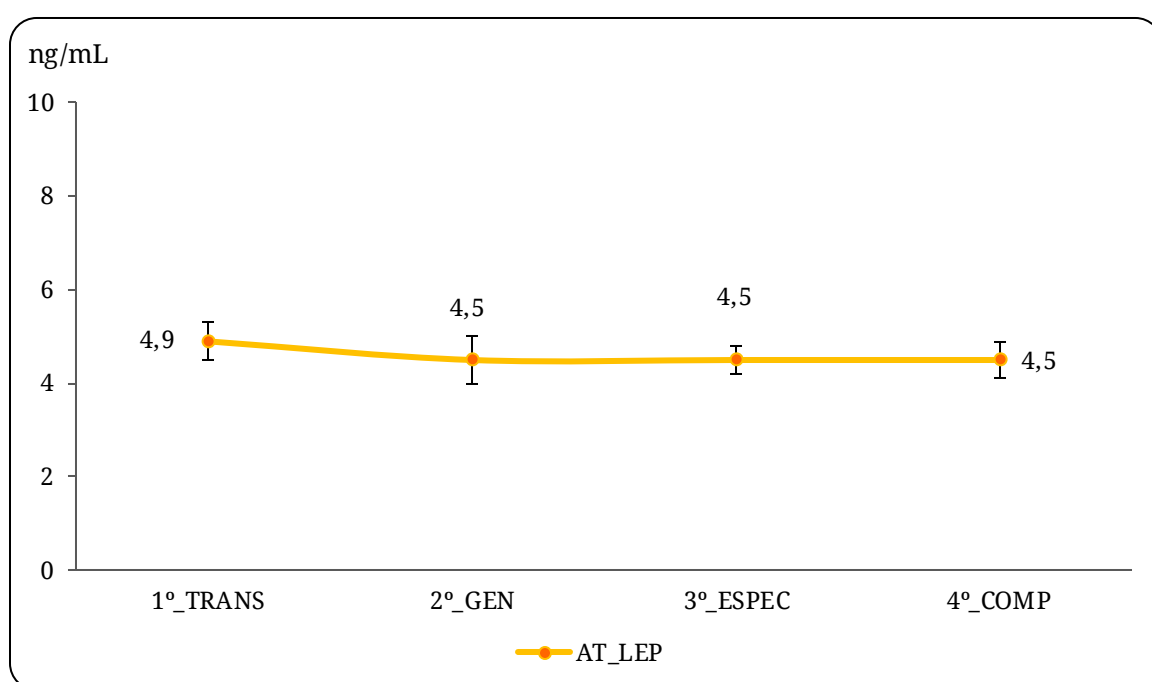


Figura 116: Evolución del perfil de LEP en atletas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.4.2. Prolactina (PRL)

Los niveles más altos de prolactina en atletas se alcanzaron en el período de entrenamiento genérico, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a los períodos de transición y de entrenamiento específico ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de prolactina del período de competición también fueron significativamente más altos que los observados en el período de transición ($p<0,05$), sin que la diferencia llegase a alcanzar el nivel de significación con respecto a los períodos de entrenamiento genérico y específico ($p>0,05$).

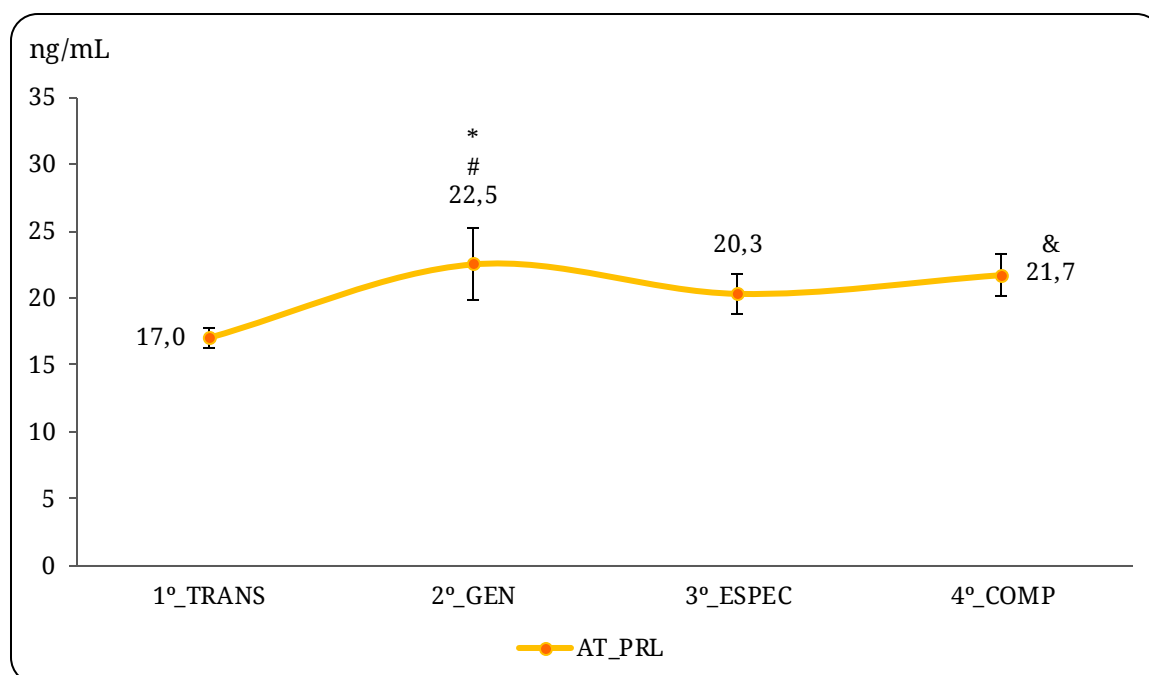


Figura 117: Evolución del perfil de PRL en atletas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 2º_GEN vs 1º_TRANS; (#) $p<0,05$ para 2º_GEN vs 3º_ESPEC; (&) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 1º_TRANS (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.4.3. Hormona del Crecimiento (GH)

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hormona del crecimiento de las atletas a lo largo de la temporada ($p>0,05$). Los niveles más altos de hormona del crecimiento se observaron en el período de entrenamiento específico y los más bajos en el período de entrenamiento genérico, sin llegar a alcanzar en ningún caso el nivel de significación estadística con respecto al resto de períodos.

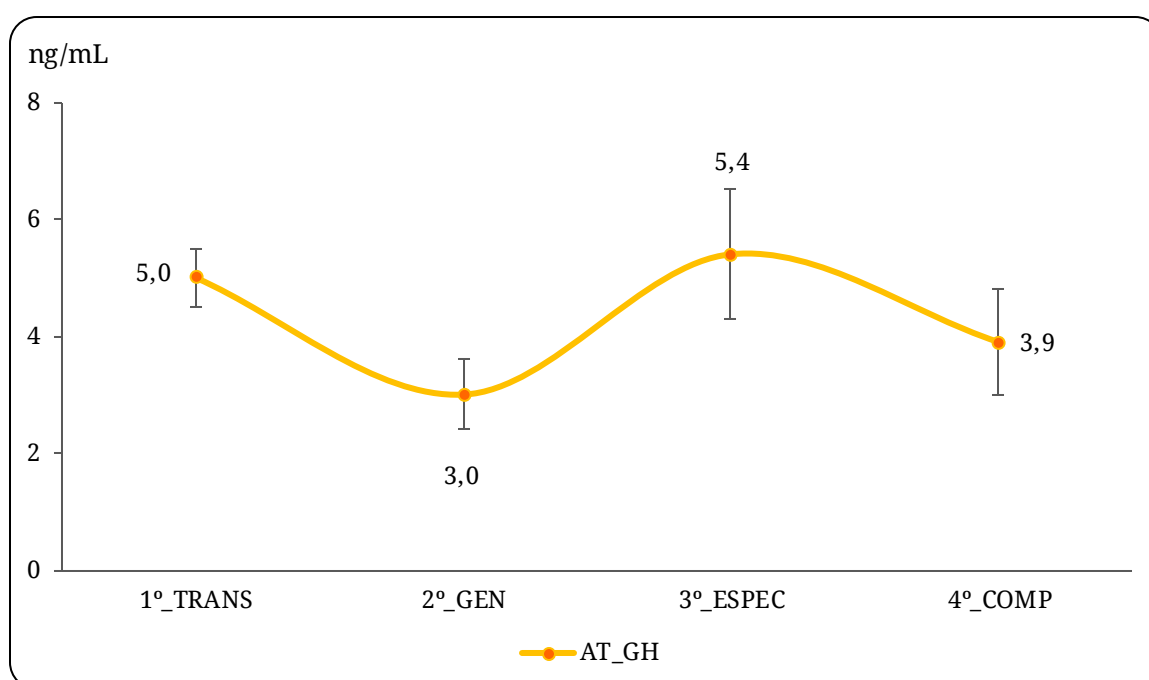


Figura 118: Evolución del perfil de GH en atletas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.4.4. Factor de Crecimiento Similar a Insulina – I (IGF-1)

Las atletas presentaron los niveles más altos de IGF-1 en el período de entrenamiento genérico, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a los períodos de transición y de entrenamiento específico ($p < 0,05$). Asimismo, en el período de entrenamiento específico se alcanzaron los niveles más bajos de IGF-1 observados en el grupo de atletas, sin que la diferencia observada alcanzase el nivel de significación estadística con respecto a los períodos de transición y competición ($p > 0,05$).

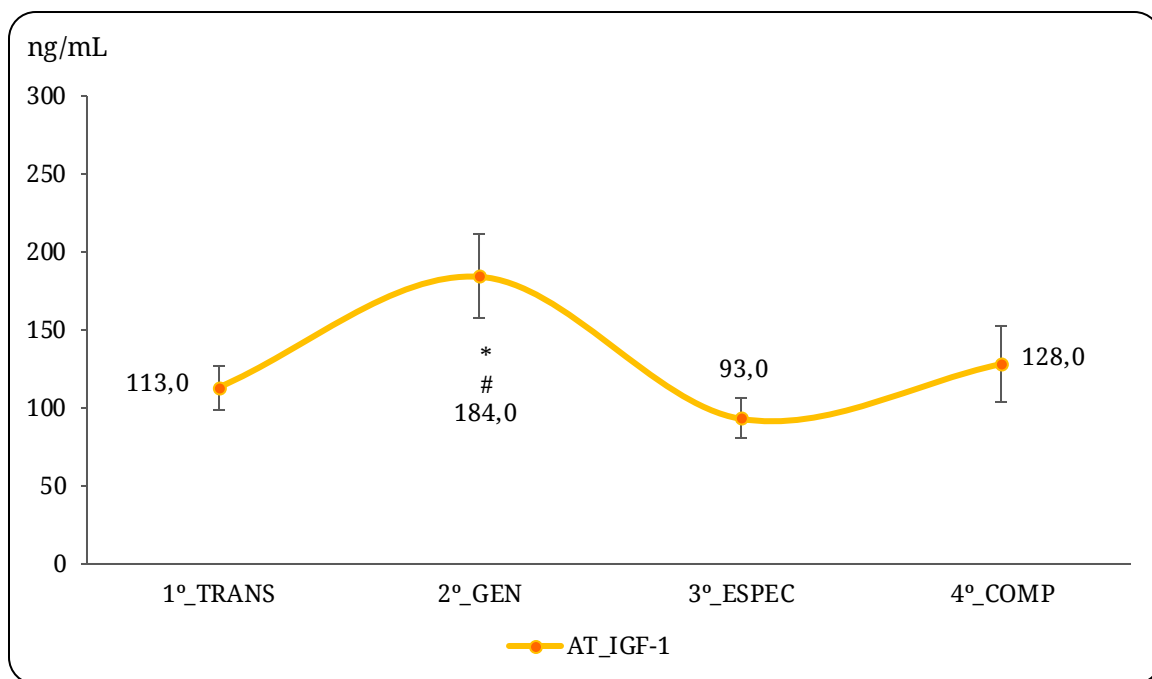


Figura 119: Evolución del perfil de IGF-1 en atletas a lo largo de la temporada: (*) $p < 0,05$ para 2º_GEN vs 1º_TRANS; (#) $p < 0,05$ para 2º_GEN vs 3º_ESPEC (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.4.5. Hormona Luteinizante (LH)

Las atletas presentaron los niveles más altos de LH en el período de transición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al resto de períodos ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de LH del período de entrenamiento específico también fueron significativamente más altos que los del período de competición ($p<0,05$), al igual que lo fueron los niveles del período de entrenamiento genérico con respecto a los del período de competición ($p<0,05$). Por último, en el período de competición se observaron los niveles más bajos de LH de este grupo.

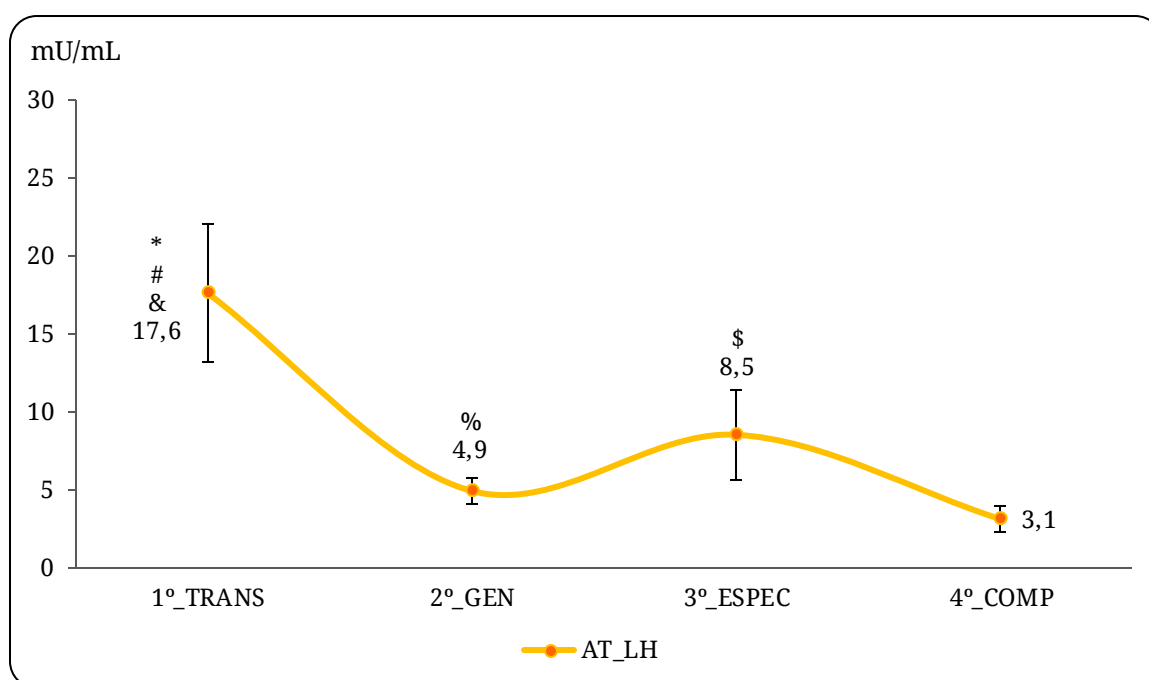


Figura 120: Evolución del perfil de LH en atletas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 2º_GEN; (#) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 3º_ESPEC; (&) $p<0,05$ para 1º_TRANS vs 4º_COMP; (\$) $p<0,05$ para 3º_ESPEC vs 4º_COMP; (%) $p<0,05$ para 2º_GEN vs 4º_COMP (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.4.6. Testosterona (TESTO)

Las atletas presentaron los niveles más altos de testosterona en el período de entrenamiento específico, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a los períodos de transición y entrenamiento genérico ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de testosterona del período de competición también fueron significativamente más altos que los de los períodos de transición y de entrenamiento genérico ($p<0,05$). Por último, los niveles más bajos de testosterona en el grupo de atletas se observaron en el período de entrenamiento genérico.

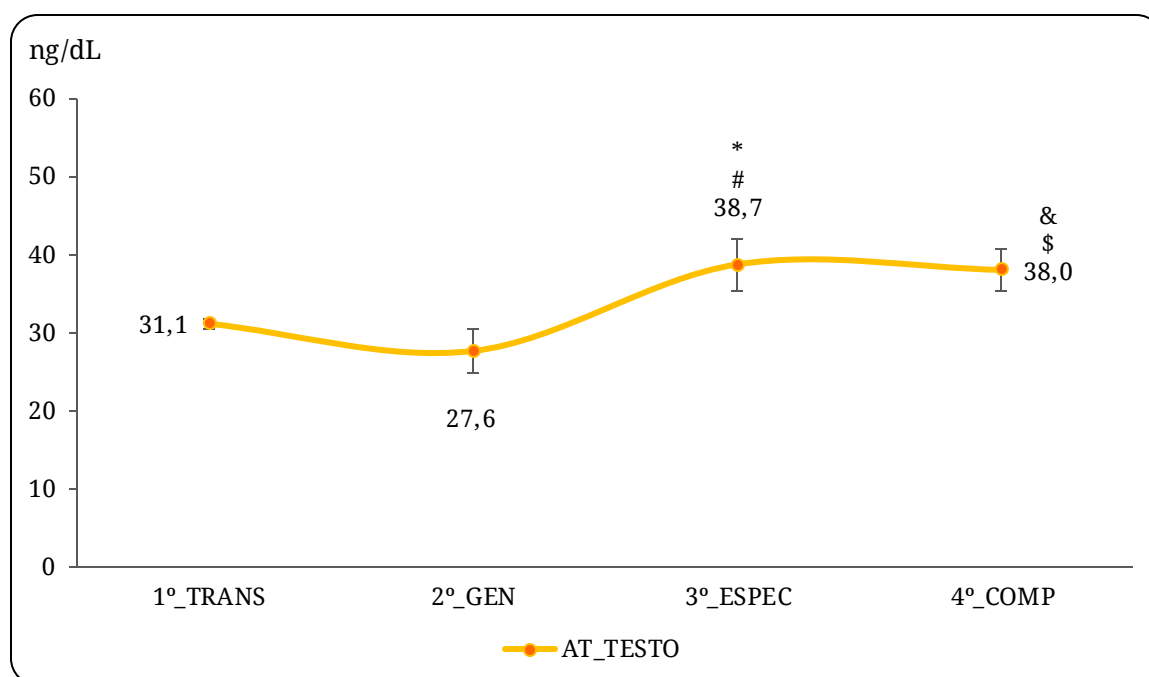


Figura 121: Evolución del perfil de TESTO en atletas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 3º_ESPEC vs 1º_TRANS; (#) $p<0,05$ para 3º_ESPEC vs 2º_GEN; (&) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 1º_TRANS; (\$) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 2º_GEN (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.4.7. Cortisol (CORT)

Las atletas presentaron los niveles más altos de testosterona en el período de competición, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al resto de períodos ($p<0,05$). Asimismo, los niveles de testosterona del período de entrenamiento específico también fueron significativamente más altos que los del período de entrenamiento genérico ($p<0,05$). Por último, los niveles de testosterona más bajos de este grupo se observaron en el período de entrenamiento genérico, sin que la diferencia observada alcanzase el nivel de significación con respecto al período de transición ($p>0,05$).

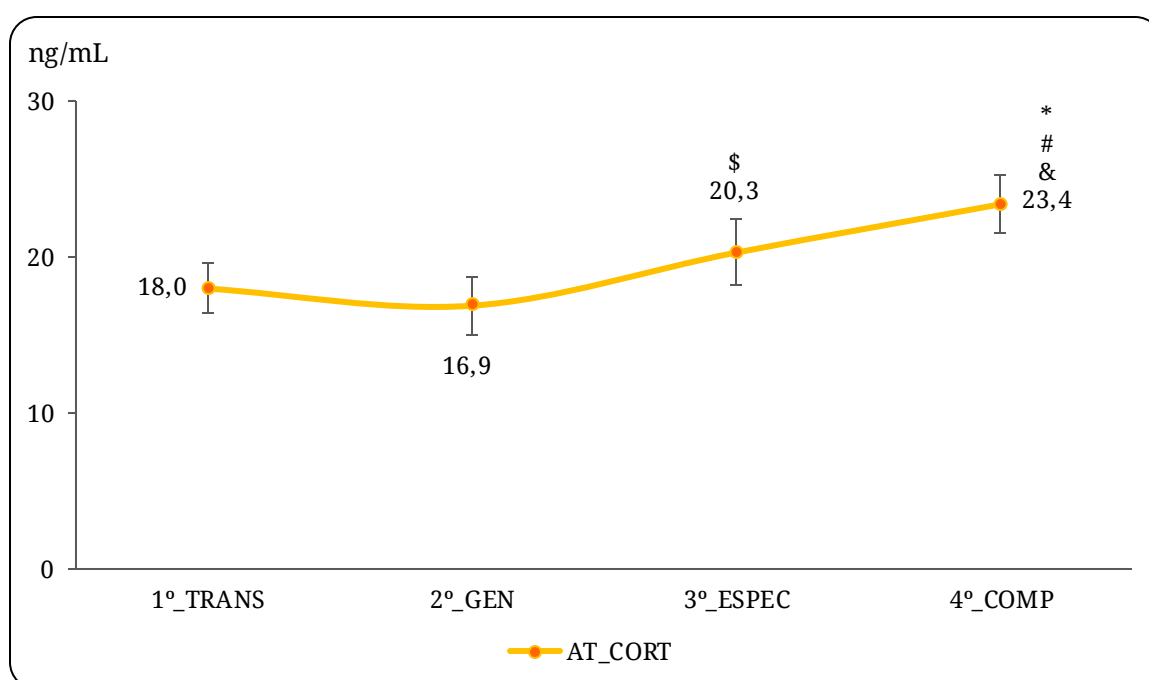


Figura 122: Evolución del perfil de COT en atletas a lo largo de la temporada: (*) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 1º_TRANS; (#) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 2º_GEN; (&) $p<0,05$ para 4º_COMP vs 3º_ESPEC; (\$) $p<0,05$ para 3º_ESPEC vs 2º_GEN (valores expresados como $X\pm EEM$).

2.4.8. Estradiol (E2)

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de estradiol de las atletas a lo largo de la temporada ($p>0,05$), confirmandose los niveles más bajos de E2 en el período de entrenamiento específico.

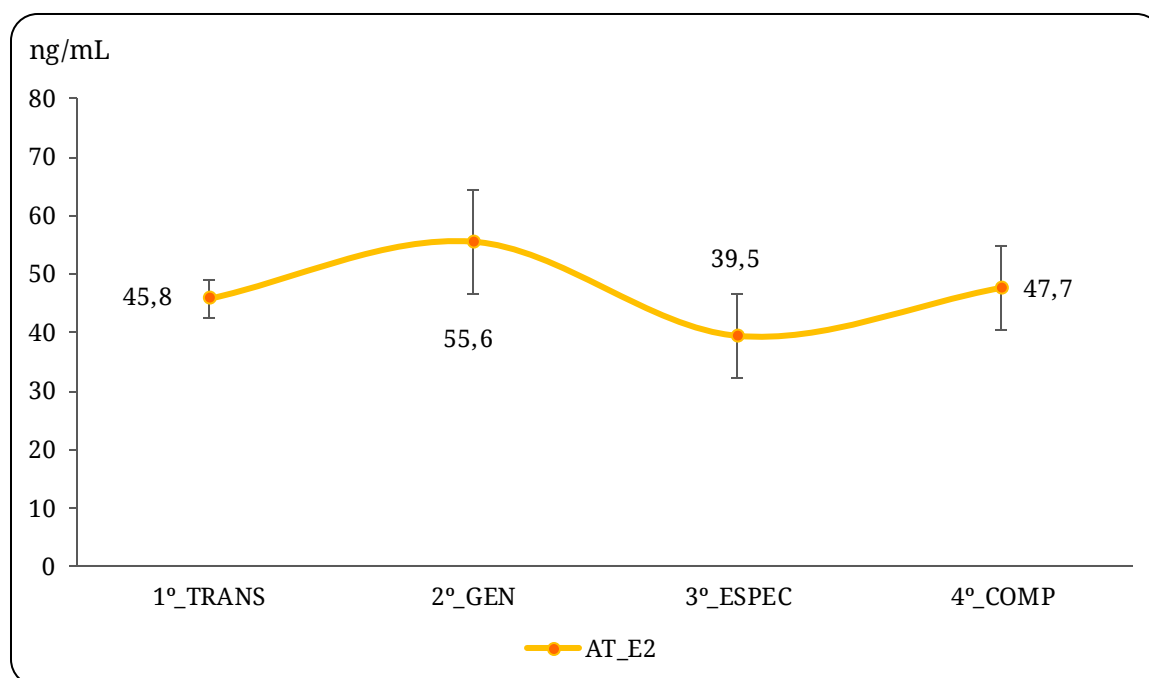


Figura 123: Evolución del perfil de E2 en atletas a lo largo de la temporada (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.5. Comparativa de Perfiles Hormonales Longitudinales

2.5.1. Leptina (LEP)

En el período de transición, las PIR presentaron los niveles más altos de LEP, seguidas por TRI, NAD y AT respectivamente ($PIR > TRI > NAD > AT$). Dichos valores disminuyeron, en los 4 grupos, a lo largo del período de entrenamiento genérico. En el período de entrenamiento específico los niveles de LEP siguieron disminuyendo en PIR y TRI, se estabilizaron en AT y aumentaron en NAD. Finalmente, en el período de competición las NAD presentaron los niveles más altos de leptina, seguidas por PIR, TRI y AT respectivamente ($NAD > PIR > TRI > AT$).

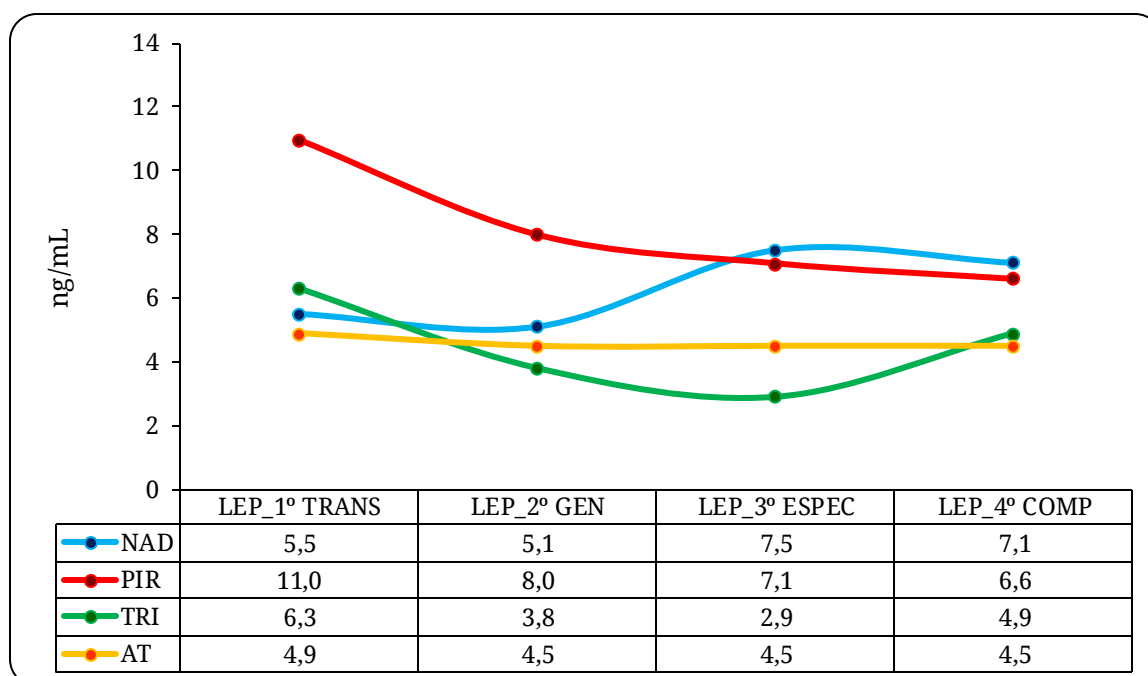


Figura 124: Evolución comparada del perfil longitudinal de LEP en los 4 grupos deportivos (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.5.2. Prolactina (PRL)

En el período de transición, las PIR presentaron los niveles más altos de PRL, seguidas por TRI, AT y NAD respectivamente (PIR>TRI>AT>NAD). Dichos valores aumentaron, en los 4 grupos, entre el período de transición y el período de entrenamiento genérico, para mantenerse a niveles similares hasta el período de competición, excepto en el grupo de PIR que experimentó un aumento significativo de PRL al llegar a este período.

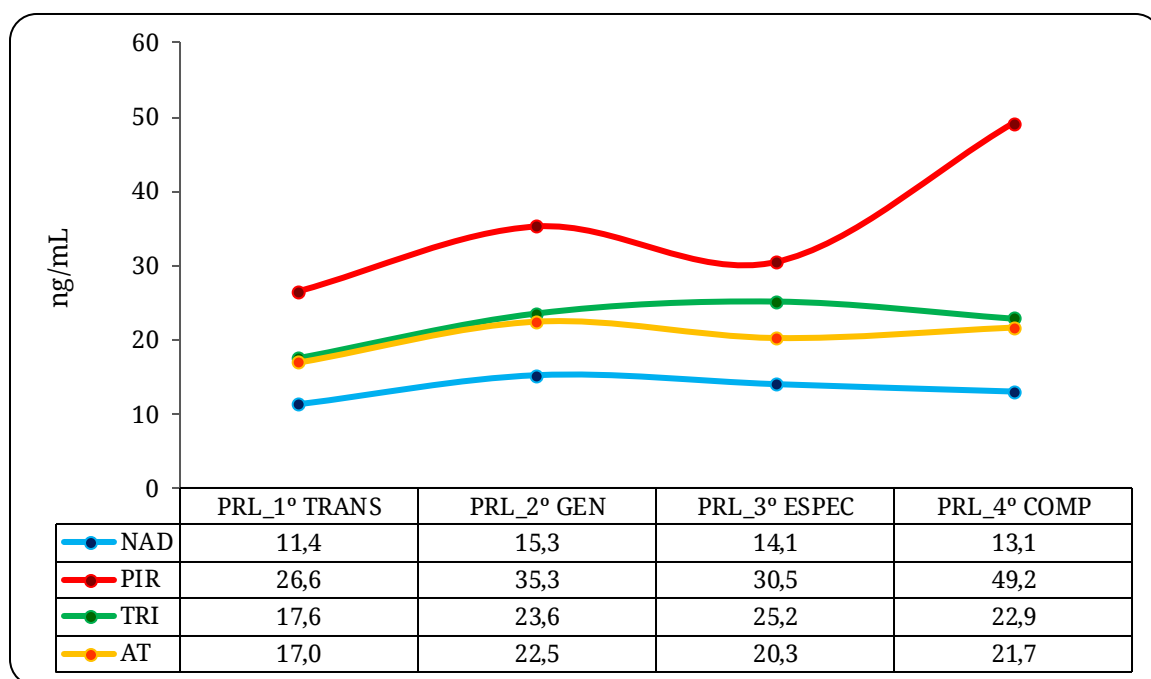


Figura 125: Evolución comparada del perfil longitudinal de PRL en los 4 grupos deportivos (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.5.3. Hormona del Crecimiento (GH)

A excepción del grupo de PIR, cuyos niveles de GH disminuyen drásticamente entre el período de transición y el período de entrenamiento específico, en el resto de grupos los niveles de GH experimentan subidas y bajadas alternas a lo largo de la temporada para llegar al período de competición con niveles idénticos (AT), más altos (NAD) o más bajos (PIR, TRI), comparado con el período de transición. Por último, destacar el marcado paralelismo de las variaciones de GH en NAD y TRI desde el período de transición hasta el período de entrenamiento genérico.

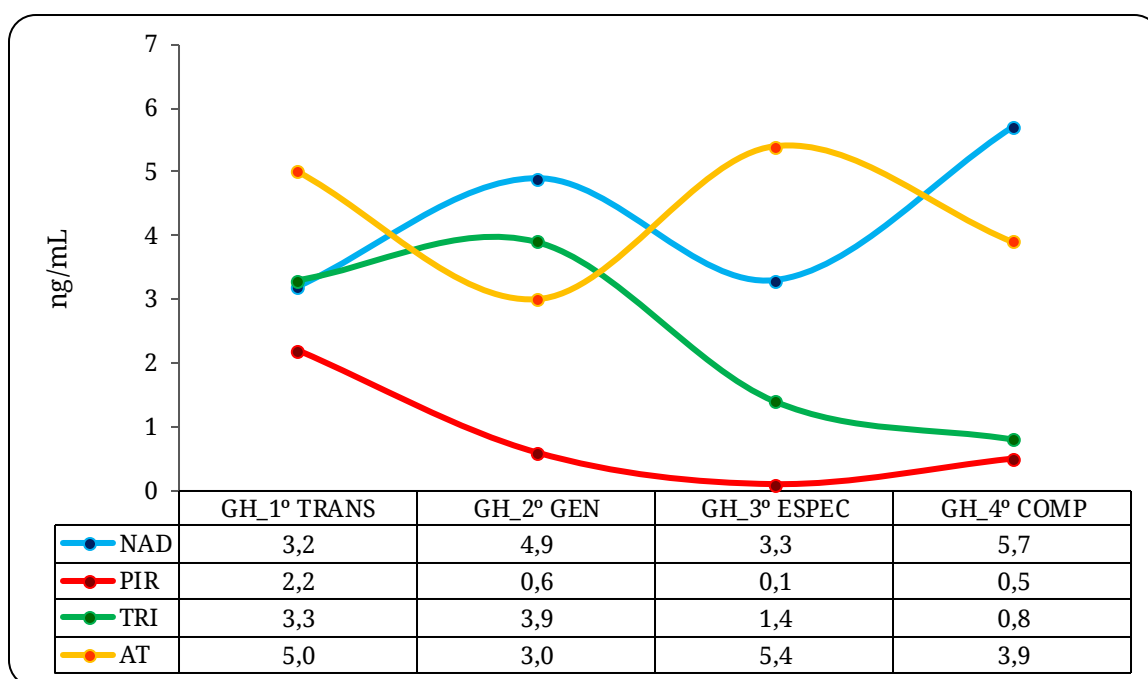


Figura 126: Evolución comparada del perfil longitudinal de GH en los 4 grupos deportivos (valores expresados como $\bar{X} \pm \text{EEM}$).

2.5.4. Factor de Crecimiento Similar a Insulina – I (IGF-1)

En el período de transición, las NAD presentaron los niveles más altos de IGF-1, seguidas por AT, TRI y PIR respectivamente (NAD>AT>TRI>PIR). Excepto el aumento observado en AT, en el resto de grupos los niveles disminuyen entre el período de transición y el período de entrenamiento genérico, para a continuación seguir disminuyendo entre el período de entrenamiento genérico y específico; excepto en PIR, en quienes aumenta hasta niveles similares a los del período de transición. Al llegar al período de competición los niveles de IGF-1 se mantienen igual en TRI, disminuyen en PIR y suben en NAD y AT. Por último, destacar el marcado paralelismo en la evolución de los niveles de IGF-1 en NAD y TRI a lo largo de la temporada.

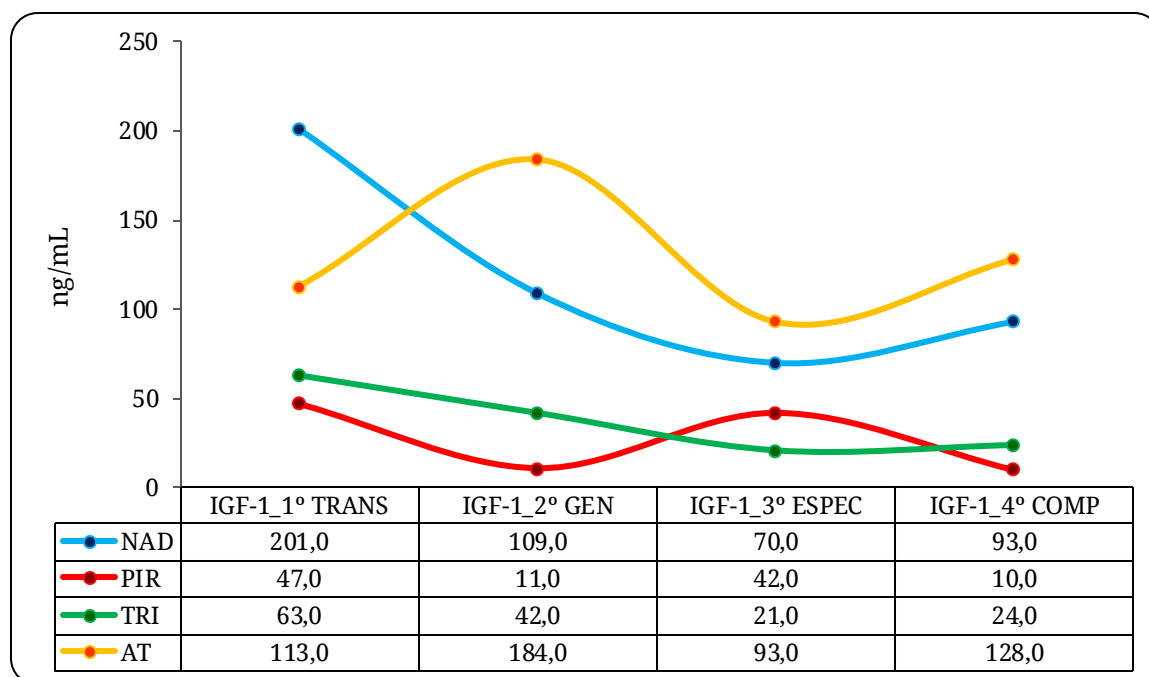


Figura 127: Evolución comparada del perfil longitudinal de IGF-1 en los 4 grupos deportivos (valores expresados como $\bar{X} \pm \text{EEM}$).

2.5.5. Hormona Luteinizante (LH)

Con excepción del pico de LH observado en AT en el período de transición, y a pesar de las discretas fluctuaciones observadas, en todos los grupos, a lo largo de la temporada, los valores de LH se mantienen en un rango de concentraciones estable desde el principio hasta el final de la misma.

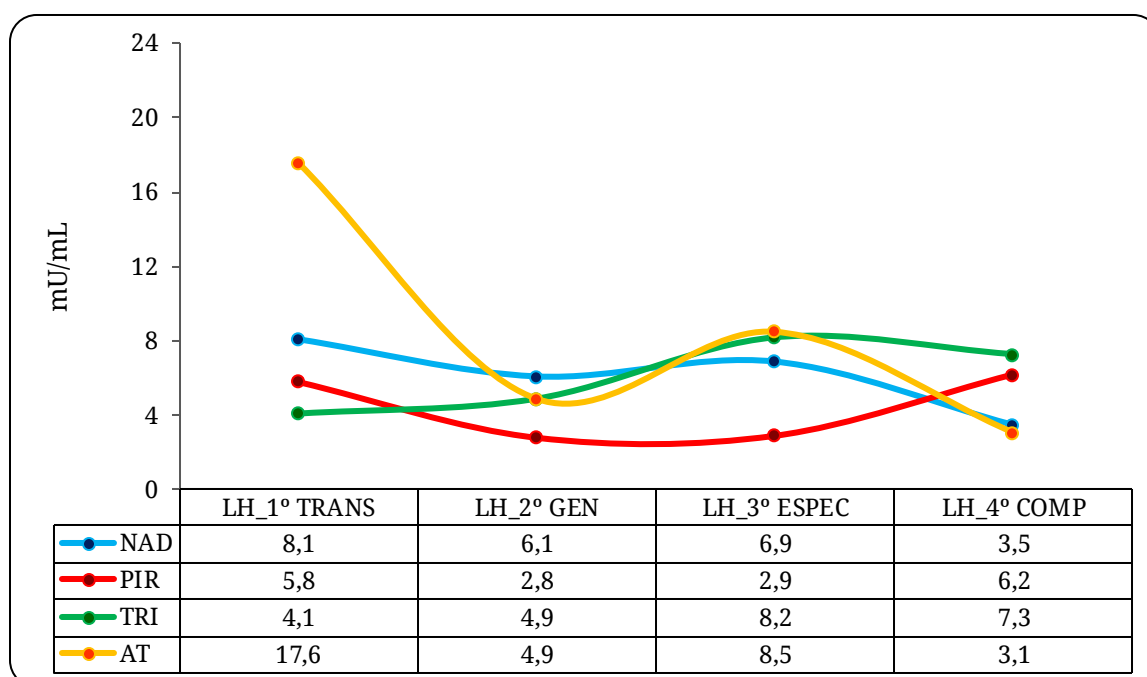


Figura 128: Evolución comparada del perfil longitudinal de LH en los 4 grupos deportivos (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.5.6. Testosterona (TESTO)

En el período de transición los niveles más altos de TESTO se observan en TRI, seguidas de PIR, AT y NAD, respectivamente. Entre el período de entrenamiento genérico y el período de entrenamiento específico las cifras de TESTO tienden a igualarse en todos los grupos para llegar al período de competición con valores prácticamente idénticos en todos ellos.

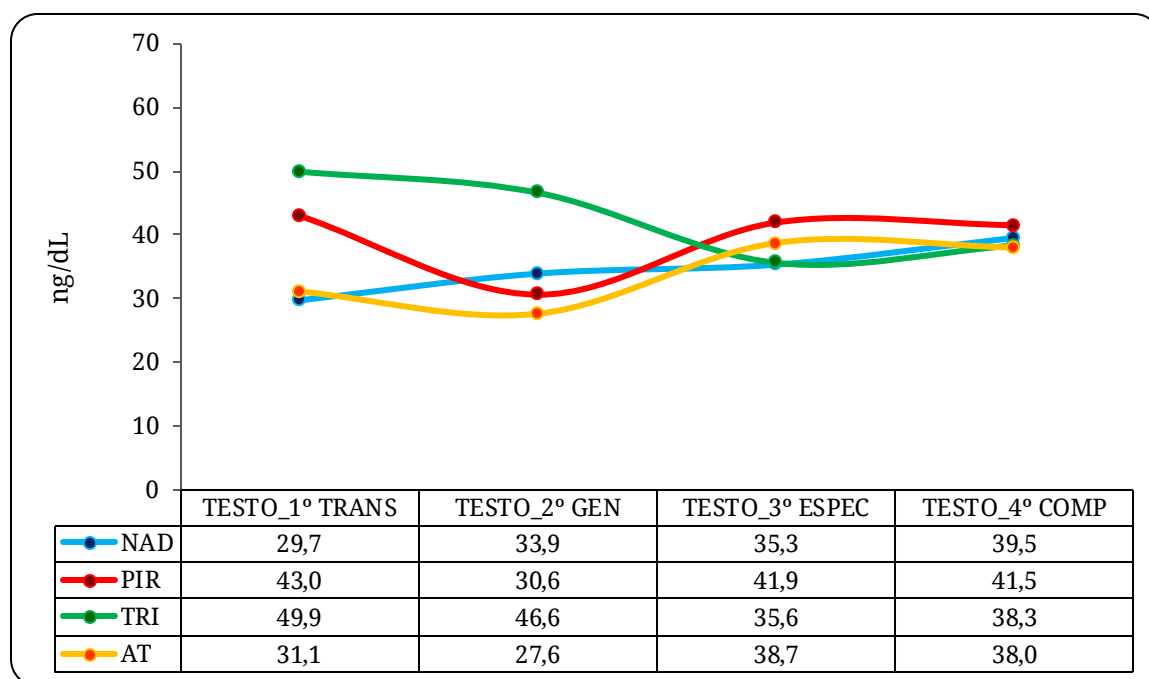


Figura 129: Evolución comparada del perfil longitudinal de TESTO en los 4 grupos deportivos (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.5.7. Cortisol (CORT)

En el período de transición los niveles más altos de CORT se observan en PIR, seguidas de TRI, AT y NAD, respectivamente. Entre el período de transición y el período de entrenamiento genérico el CORT aumenta en todos los grupos, para seguir haciéndolo entre el período de entrenamiento genérico y el período de competición, excepto en PIR que sufren una disminución de CORT hasta valores similares al período de transición. En el período de competición los niveles de CORT se mantienen en TRI, aumentan moderadamente en PIR, o levemente en AT, y disminuyen en NAD. Finalmente, destacar el paralelismo en las variaciones de CORT en NAD y TRI desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico.

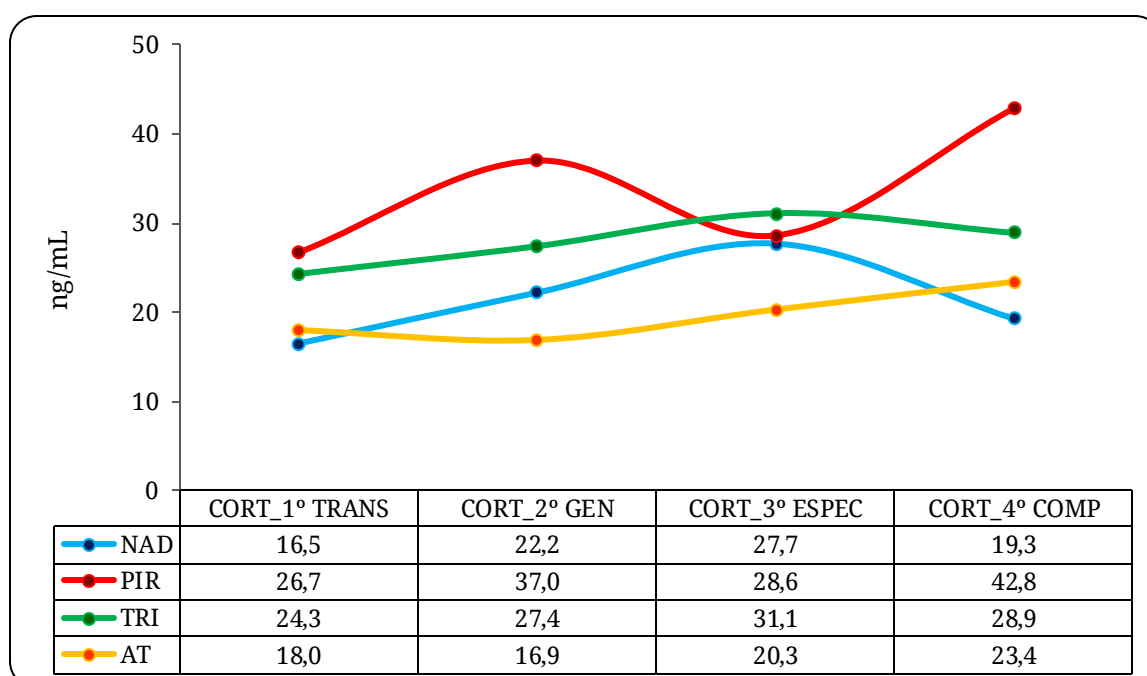


Figura 130: Evolución comparada del perfil longitudinal de CORT en los 4 grupos deportivos (valores expresados como $X \pm EEM$).

2.5.8. Estradiol (E2)

Los niveles de E2 experimentan fluctuaciones a lo largo de la temporada en todos los grupos, excepto en NAD en quienes los niveles se mantienen estables hasta el período de entrenamiento específico, para aumentar a continuación, entre el período de entrenamiento específico y competición. Al igual que sucede en NAD, en TRI y AT aumentan los niveles de E2 con respecto a los valores del período de transición. Por último, destacar la drástica disminución de E2 que se produce en PIR al llegar el período de competición, comparado con el aumento que se observa en el resto de grupos.

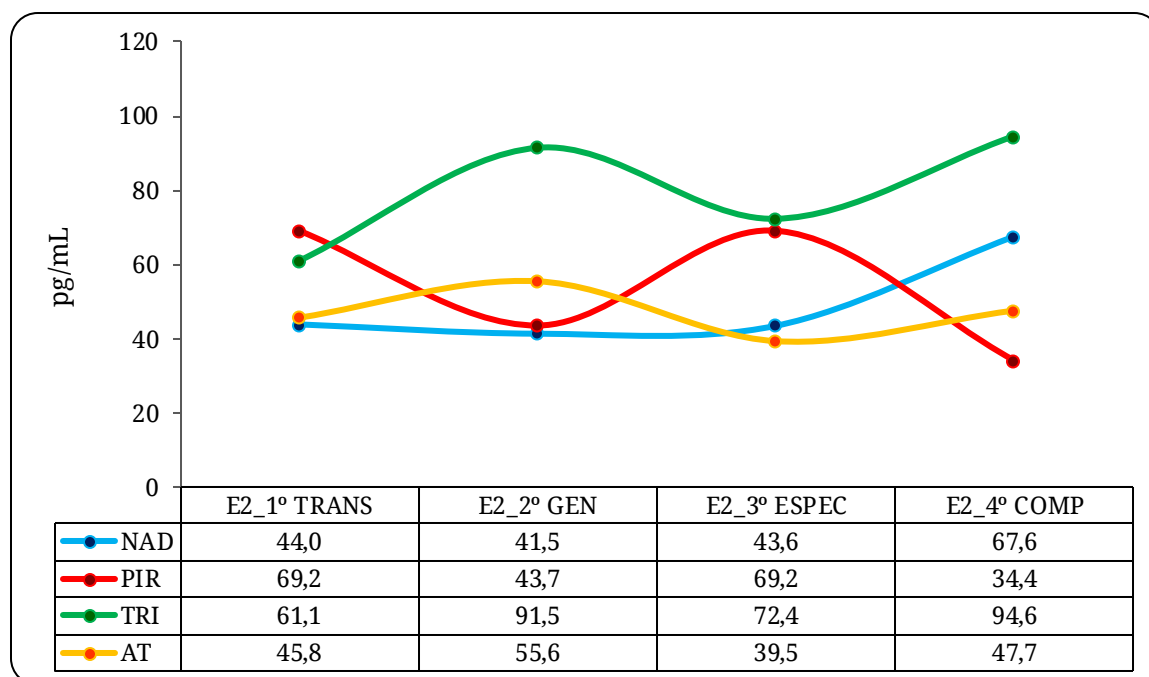


Figura 131: Evolución comparada del perfil longitudinal de E2 en los 4 grupos deportivos (valores expresados como $X \pm EEM$).

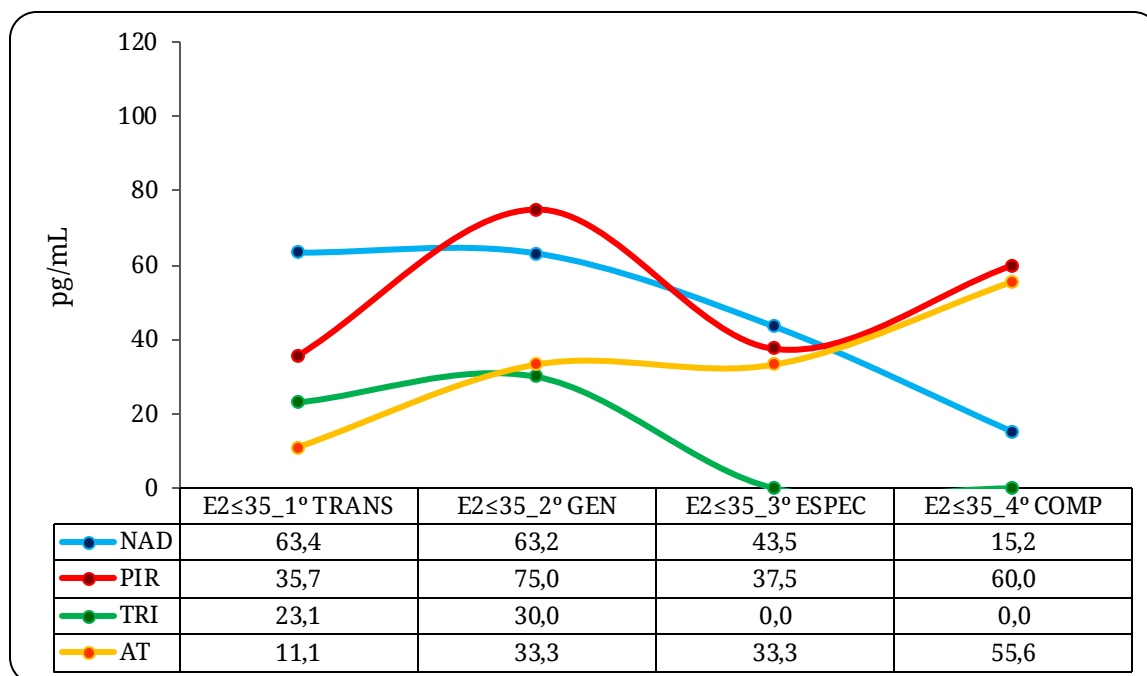


Figura 132: Evolución comparada del perfil longitudinal de E2<35 en los 4 grupos deportivos (valores expresados como $X \pm EEM$).

5. Correlaciones

De las múltiples correlaciones existentes, entre las distintas hormonas, los parámetros antropométricos, ginecológicos y de entrenamiento seleccionamos aquellas que por su grado de significación estadístico y/o clínico, podían contribuir a dar respuesta a nuestras preguntas de investigación.

5.1. Entrenamiento *vs* Parámetros Ginecológicos

5.1.1. Distancia Recorrida *vs* Duración del Sangrado

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos que KIE *vs* DUSAN correlacionan negativamente, y con la misma fuerza ($r = -0,46$; $p < 0,01$), en todos los períodos de la temporada.

5.1.2. Intensidad *vs* Duración del Sangrado

Para el conjunto de los 4 grupos encontramos que, durante los períodos 2º_GEN, 3º_ESPEC y 4º_COMP, la duración del sangrado correlaciona negativamente, y con la misma fuerza ($r = -0,46$; $p < 0,01$), con el entrenamiento practicado a cualquier intensidad \geq ZOE_2.

5.1.2. Tiempo de Entrenamiento *vs* Regularidad Menstrual

En el período de entrenamiento específico (3°_ESPEC), el modelo de regresión logística para el tiempo de entrenamiento, fué estadísticamente significativo ($X^2(9)=49,6$; $p=0,01$), pudiendo llegar a explicar el 48,9% (*Nagelkerke R²*) de la varianza de alteraciones menstruales y permitiendo clasificar correctamente el 62,4 % de los casos.

En este período se confirmó la relación directa entre las horas de entrenamiento y la aparición de oligomenorrea, de manera que este tiempo predispuso 1,1 veces más a su aparición ($OR= 1,13$; $p<0,01$), lo que significa que fué ligeramente mayor la posibilidad de padecer oligomenorrea en este período (53% si vs 47% no), cuando consideramos el tiempo dedicado al entrenamiento. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a predecir esta alteración.

Asimismo, en este período de entrenamiento específico (3°_ESPEC) también se confirmó la relación directa entre las horas de entrenamiento y la aparición de amenorrea, de manera que este tiempo predispuso 4,7 vez más a su aparición ($OR= 4,70$; $p<0,01$), lo que significa que existieron más probabilidades de padecer amenorrea en este período (82,5% si vs 17,5% no), cuando consideramos el tiempo dedicado al entrenamiento. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a predecir esta alteración.

5.1.3. Distancia Recorrida *vs* Regularidad Menstrual

En el período de entrenamiento específico (3°_ESPEC), el modelo de regresión logística para la distancia recorrida, fué estadísticamente significativo ($X^2(6)=54,4$; $p<0,01$), pudiendo llegar a explicar el 52,2% (*Nagelkerke R²*) de la varianza de alteraciones menstruales y permitiendo clasificar correctamente el 62,4 % de los casos.

En este período confirmamos la relación directa entre los kilómetros recorridos y la aparición de oligomenorrea, si bien solo predispusieron 1 vez más a su aparición ($OR= 1,00$; $p= 0,01$), lo que significa que existieron las mismas probabilidades (50%) de que se produjese oligomenorrea en este período, independientemente de considerar o no las distancias recorridas en el entrenamiento. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a predecir esta alteración.

Asimismo, en este período también confirmamos la relación directa entre los kilómetros recorridos y la aparición de amenorrea, si bien solo predispusieron 1 vez más a su aparición ($OR= 1,00$; $p= 0,01$), lo que significa que existieron las mismas probabilidades (50%) de que se produjese amenorrea en este período, independientemente de considerar o no las distancias recorridas en el entrenamiento. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo tampoco contribuyó a predecir esta alteración.

El modelo de regresión logística para la distancia recorrida, no contribuyó a explicar la varianza de alteraciones menstruales observadas en el resto de períodos, en ninguno de los grupos.

5.1.4. Intensidad vs Regularidad Menstrual

En el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC), el modelo de regresión logística para la intensidad de entrenamiento fue estadísticamente significativo ($X^2(6)=54,4$; $p<0,01$), pudiendo llegar a explicar el 52,2% (*Nagelkerke R²*) de la varianza de alteraciones menstruales y permitiendo clasificar correctamente el 62,4 % de los casos.

Confirmamos la relación directa entre el entrenamiento practicado a intensidad moderada (Z2) y la aparición de oligomenorrea en el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC), de manera que esta intensidad predispuso 1 vez más a su aparición ($OR= 1,00$; $p=0,01$), lo que significa que en este período existieron las mismas probabilidades (50 %) de que se produjese oligomenorrea, independientemente de considerar o no la intensidad del entrenamiento. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a predecir esta alteración.

El modelo de regresión logística para las demás intensidades de entrenamiento, no contribuyó a explicar la varianza de alteraciones menstruales observadas en ninguno ninguno de los períodos, en ninguno de los grupos.

5.2. Parámetros Antropométricos *vs* Entrenamiento

5.2.1. Peso Corporal *vs* Entrenamiento

5.2.1.1. Peso *vs* Tiempo de Entrenamiento

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas PECO *vs* HOE en 1º_TRANS ($r = 0,70$; $p < 0,01$) y 2º_GEN ($r = 0,80$; $p < 0,01$). Asimismo encontramos correlaciones negativas PECO *vs* HOE en 3º_ESPEC ($r = -0,39$; $p < 0,01$) y 4º_COMP ($r = -0,80$; $p < 0,01$).

5.2.1.2. Peso *vs* Distancia Recorrida

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas PECO *vs* KIE en 2º_GEN ($r = -0,54$; $p < 0,01$); 3º_ESPEC ($r = -0,39$; $p < 0,01$) y 4º_COMP ($r = -0,59$; $p < 0,01$).

5.2.1.3. Peso *vs* Intensidad del Entrenamiento

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 2º_GEN a ZOE_2 ($r = -0,54$; $p < 0,01$) y en 4º_COMP a ZOE_2 ($r = -0,59$; $p < 0,01$), ZOE_3 ($r = -0,59$; $p < 0,01$) y ZOE_4 ($r = -0,59$; $p < 0,01$).

5.2.2. IMC *vs* Entrenamiento

5.2.2.1. IMC *vs* Tiempo de Entrenamiento

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas IMC *vs* HOE en 1º_TRANS ($r= 0,47$; $p< 0,01$) y 2º_GEN ($r= 0,44$; $p< 0,01$). Asimismo encontramos correlaciones negativas IMC *vs* HOE en 4º_COMP ($r= - 0,47$; $p< 0,01$).

5.2.2.2. IMC *vs* Distancia Recorrida

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 1º_TRANS ($r= 0,39$; $p< 0,01$).

5.2.2.3. IMC *vs* Intensidad del Entrenamiento

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas IMC *vs* ZOE en 1º_TRANS a ZOE_1 ($r= 0,39$; $p< 0,01$); en 2º_GEN a ZOE_1 ($r= 0,44$; $p< 0,01$); en 3º_ESPEC a ZOE_1 ($r= 0,54$; $p< 0,01$) y ZOE_4 ($r= 0,54$; $p< 0,01$); en 4º_COMP a ZOE_1 ($r= 0,47$; $p< 0,01$).

5.2.3. Grasa Corporal *vs* Entrenamiento

5.2.3.1. Grasa Corporal *vs* Tiempo de Entrenamiento

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas GRASA *vs* HOE_1º_TRANS a ZOE_1 ($r= 0,34$; $p< 0,01$) y ZOE_4 ($r= 0,49$; $p< 0,01$);

GRASA vs HOE_2°_GEN a ZOE_1 ($r= 0,48$; $p< 0,01$); GRASA vs HOE_3°_ESPEC a ZOE_1 ($r= 0,33$; $p< 0,05$) y ZOE_4 ($r= 0,33$; $p< 0,05$).

5.2.3.2. Grasa Corporal vs Intensidad del Entrenamiento

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 1°_TRANS vs ZOE_2 ($r= 0,25$; $p< 0,05$) y ZOE_4 ($r= 0,25$; $p< 0,05$); en 2°_GEN vs ZOE_1 ($r= 0,48$; $p< 0,01$); en 3°_ESPEC vs ZOE_1 ($r= 0,33$; $p< 0,05$) y ZOE_4 ($r= 0,33$; $p< 0,05$).

5.3. Parámetros Antropométricos vs Ginecológicos

5.3.1. Peso Corporal vs Parámetros Ginecológicos

5.3.1.1. Peso vs Duración del Sangrado

Al estudiar las correlaciones PECO vs DUSAN dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en NAD, durante 1°_TRANS ($r= - 0,32$; $p< 0,05$), 2°_GEN ($r= - 0,46$; $p< 0,05$), 3°_ESPEC ($r= - 0,43$; $p< 0,05$), 4°_COMP ($r= - 0,43$; $p< 0,05$) y en TRI, durante 1°_TRANS de TRI ($r= - 0,51$; $p< 0,05$). Asimismo encontramos correlaciones positivas en AT, durante 1°_TRANS ($r= 0,75$; $p< 0,05$), 2°_GEN ($r= 0,75$; $p< 0,05$), 3°_ESPEC ($r= 0,74$; $p< 0,05$) y 4°_COMP ($r= 0,74$; $p< 0,05$).

5.3.2. IMC *vs* Parámetros Ginecológicos

5.3.2.1. IMC *vs* N° de Reglas

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas IMC *vs* REA en 1°_TRANS ($r = -0,30$; $p < 0,01$), en 2°_GEN ($r = -0,35$; $p < 0,01$), y 3°_ESPEC ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

Al estudiar las correlaciones de IMC *vs* N° de Reglas dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en NAD, durante 2°_GEN ($r = -0,36$; $p < 0,05$) y 4°_COMP ($r = 0,58$; $p < 0,01$).

5.3.2.2. IMC *vs* Duración del Sangrado

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 4°_COMP ($r = 0,37$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones de IMC *vs* DUSAN dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en 1°_TRANS de PIR ($r = 0,53$; $p < 0,05$) y AT ($r = 0,83$; $p = 0,01$).

5.3.3. Grasa Corporal *vs* Parámetros Ginecológicos

5.3.3.1. Grasa Corporal *vs* Duración del Sangrado

Al estudiar las correlaciones de GRAS *vs* DUSAN dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 3°_ESPEC ($r = 0,49$; $p < 0,01$) y 4°_COMP ($r = 0,70$; $p < 0,01$). Asimismo

encontramos correlaciones negativas en TRI, durante 3º_ESPEC ($r = -0,68$; $p = 0,01$) y 4º_COMP ($r = -0,70$; $p < 0,01$).

5.3.3.3. Grasa Corporal vs Regularidad Menstrual (ALT_MENS)

El modelo de regresión logística para el porcentaje de grasa en el período de transición (GRAS_1º TRANS) fue estadísticamente significativo ($X^2(12) = 53,2$; $p < 0,01$), pudiendo llegar a explicar el 55,6% (*Nagelkerke R²*) de la varianza de alteraciones menstruales en este período, y permitiendo clasificar correctamente el 67,5% de los casos.

Confirmamos la relación inversa entre el porcentaje de grasa corporal y la aparición de amenorrea en el período de transición (1º_TRANS), de manera que la disminución del porcentaje de grasa en este período predispuso 0,6 veces más a su aparición ($OR = 0,60$; $p < 0,05$), lo que significa que existieron un 37,5 % de probabilidades de que se produjese amenorrea en este período vs un 62,5 % de que no se produjera, cuando consideramos el porcentaje de grasa corporal. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a predecir el trastorno.

El modelo de regresión logística para el porcentaje de grasa, no contribuyó a explicar la varianza de alteraciones menstruales en el resto de períodos, en ninguno de los grupos.

5.4. Entrenamiento *vs* Hormonas

5.4.1. Tiempo de Entrenamiento *vs* Hormonas

5.4.1.1. Tiempo de Entrenamiento *vs* LEP

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlación positiva en 2º_GEN ($r= 0,53$; $p< 0,01$) y correlación negativa en 3º_ESPEC ($r= - 0,64$; $p<0,05$).

5.4.1.2. Tiempo de Entrenamiento *vs* PRL

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación positiva en 3º_ESPEC ($r= 0,62$; $p< 0,01$).

5.4.1.3. Tiempo de Entrenamiento *vs* GH

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 3º_ESPEC ($r= - 0,47$; $p< 0,01$).

5.4.1.4. Tiempo de Entrenamiento *vs* IGF-1

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 3º_ESPEC ($r= - 0,61$; $p< 0,01$).

5.4.1.5. Tiempo de Entrenamiento *vs* E2

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación positiva en 4º_COMP ($r= 0,66$; $p< 0,01$).

5.4.2. Distancia Recorrida *vs* Hormonas

5.4.2.1. Distancia Recorrida *vs* LEP

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 3°_ESPEC ($r = -0,63$; $p < 0,01$).

5.4.2.2. Distancia Recorrida *vs* PRL

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 1°_TRANS ($r = 0,56$; $p < 0,01$), en 2°_GEN ($r = 0,36$; $p < 0,01$), en 3°_ESPEC ($r = 0,63$; $p < 0,01$) y en 4°_COMP ($r = 0,56$; $p < 0,01$). Al estudiar las correlaciones de KIE *vs* PRL dentro de cada grupo de deportistas, no encontramos ninguna.

5.4.2.3. Distancia Recorrida *vs* GH

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 3°_ESPEC ($r = -0,47$; $p < 0,01$) y 4°_COMP ($r = -0,67$; $p < 0,01$).

5.4.2.4. Distancia Recorrida *vs* IGF-1

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 1°_TRANS ($r = -0,66$; $p < 0,01$), en 2°_TRANS ($r = -0,54$; $p < 0,01$), en 3°_ESPEC ($r = -0,60$; $p < 0,01$) y en 4°_COMP ($r = -0,71$; $p < 0,01$).

5.4.2.5. Distancia Recorrida *vs* TESTO

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación positiva en 1°_TRANS ($r = 0,52$; $p < 0,01$).

5.4.2.6. Distancia Recorrida *vs* CORT

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 1°_TRANS ($r = 0,57$; $p < 0,01$) y en 4°_COMP ($r = 0,55$; $p < 0,01$).

5.4.3. Intensidad del Entrenamiento *vs* Hormonas

5.4.3.1. Intensidad del Entrenamiento *vs* LEP

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 3°_ESPEC a ZOE_2 y ZOE_3 ($r = -0,63$; $p < 0,01$).

5.4.3.2. Intensidad del Entrenamiento *vs* PRL

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 1°_TRANS a ZOE_1 ($r = 0,56$; $p < 0,01$); en 3°_ESPEC a ZOE_3 y ZOE_4 ($r = 0,63$; $p < 0,01$) y en 4°_COMP a ZOE_2, ZOE_3 y ZOE_4 ($r = 0,56$; $p < 0,01$).

5.4.3.3. Intensidad del Entrenamiento *vs* GH

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 4°_COMP a ZOE_2, ZOE_3 y ZOE_4 ($r = -0,67$; $p < 0,01$).

5.4.3.4. Intensidad del Entrenamiento *vs* IGF-1

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 1°_TRANS a ZOE_1 ($r = -0,66$; $p < 0,01$); en 2°_GEN a ZOE_2 ($r = -0,54$; $p < 0,01$); en 3°_ESPEC a ZOE_2 y ZOE_3 ($r = -0,60$; $p < 0,01$) y en 4°_COMP a ZOE_2, ZOE_3 y ZOE_4 ($r = -0,71$; $p < 0,01$).

5.4.3.5. Intensidad del Entrenamiento *vs* E2

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 4º_COMP a ZOE_1 ($r = -0,66$; $p < 0,01$).

5.4.3.6. Intensidad del Entrenamiento *vs* TESTO

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 1º_TRANS a ZOE_2 y ZOE_4 ($r = -0,59$; $p < 0,01$).

5.4.3.7. Intensidad del Entrenamiento *vs* CORT

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 1º_TRANS a ZOE_1 ($r = 0,57$; $p < 0,01$) y 4º_COMP a ZOE_2, ZOE_3 y ZOE_4 ($r = 0,55$; $p < 0,01$).

5.5. Hormonas *vs* Parámetros Ginecológicos

5.5.1. Hormonas *vs* N° de Reglas

5.5.1.1. LEP *vs* N° de Reglas

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 1º_TRANS ($r = -0,32$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones LEP *vs* REA dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en NAD, durante 1º_TRANS ($r = -0,49$; $p < 0,01$), 3º_ESPEC ($r = -0,47$; $p < 0,01$) y 4º_COMP ($r = 0,64$; $p < 0,01$); en

TRI, durante 3º_ESPEC ($r = -0,66$; $p < 0,01$). Asimismo, encontramos una correlación positiva en TRI, durante 4º_COMP ($r = 0,63$; $p < 0,05$).

5.5.1.2. PRL vs N° de Reglas

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 1º_TRANS ($r = -0,55$; $p < 0,01$), en 2º_GEN ($r = -0,51$; $p < 0,01$), en 3º_ESPEC ($r = -0,61$; $p < 0,01$) y en 4º_COMP ($r = -0,59$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones PRL vs REA dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en NAD, durante 1º_TRANS ($r = -0,47$; $p < 0,01$), 2º_GEN ($r = -0,64$; $p < 0,01$) y 3º_ESPEC ($r = -0,45$; $p < 0,05$).

5.5.1.3. GH vs N° de Reglas

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación positiva en 3º_ESPEC ($r = 0,29$; $p < 0,05$) y una correlación negativa en 4º_COMP ($r = 0,49$; $p < 0,05$).

Al estudiar las correlaciones GH vs REA dentro de cada grupo de deportistas, encontramos una correlación positiva en TRI, durante 4º_COMP ($r = 0,66$; $p < 0,05$).

5.5.1.4. IGF-1 vs N° de Reglas

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 1º_TRANS ($r = 0,50$; $p < 0,01$), en 3º_ESPEC ($r = 0,29$; $p < 0,05$) y en 4º_COMP ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

Al estudiar las correlaciones IGF-1 vs REA dentro de cada grupo de deportistas, encontramos una correlación positiva en NAD, durante 3º_ESPEC ($r = 0,45$; $p < 0,05$) y una correlación negativa en TRI, también durante 3º_ESPEC ($r = -0,50$; $p < 0,05$).

5.5.1.5. LH vs N° de Reglas

Al estudiar las correlaciones LH vs REA dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativa en NAD, durante 2º_GEN ($r = -0,38$; $p < 0,05$) y en TRI, durante 4º_COMP ($r = -0,65$; $p < 0,05$).

5.5.1.6. E2 vs N° de Reglas

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 1º_TRANS ($r = -0,37$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones E2 vs REA dentro de cada grupo de deportistas, encontramos una correlación negativa en NAD, durante 1º_TRANS ($r = 0,30$; $p < 0,05$).

5.5.1.7. TESTO vs N° de Reglas

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación positiva en 1º_TRANS ($r = -0,39$; $p < 0,01$).

5.5.1.8. CORT *vs* N° de Reglas

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 1°_TRANS ($r = -0,28$; $p < 0,05$) y en 4°_COMP ($r = -0,59$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones CORT *vs* REA dentro de cada grupo de deportistas, encontramos una correlación negativa en NAD, durante 3°_ESPEC ($r = -0,48$; $p < 0,05$) y una correlación positiva en TRI, durante 4°_COMP ($r = 0,78$; $p < 0,01$).

5.5.2. Hormonas *vs* Duración del Sangrado

5.5.2.1. PRL *vs* Duración del Sangrado

Al estudiar las correlaciones de PRL *vs* DUSAN dentro de cada grupo de deportistas, encontramos una correlación positiva en PIR, durante 1°_TRANS ($r = 0,72$; $p < 0,05$) y una correlación negativa en PIR, durante 4°_COMP ($r = -0,77$; $p < 0,05$).

5.5.2.2. GH *vs* Duración del Sangrado

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 4°_COMP ($r = -0,40$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones GH *vs* DUSAN dentro de cada grupo de deportistas, encontramos una correlación negativa en NAD, durante 4°_COMP ($r = -0,66$; $p < 0,01$) y una correlación positiva en TRI, durante 2°_GEN ($r = 0,59$; $p < 0,01$).

5.5.2.3. IGF-1 *vs* Duración del Sangrado

Al estudiar las correlaciones IGF-1 *vs* DUSAN dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 1°_TRANS ($r= 0,37$; $p< 0,05$) y 4°_COMP ($r= 0,53$; $p< 0,01$); en TRI, durante 3°_ESPEC ($r= 0,48$; $p< 0,05$). Asimismo, encontramos una correlación negativa en NAD, durante 4°_COMP ($r= - 0,39$; $p< 0,05$).

5.5.2.4. LH *vs* Duración del Sangrado

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 3°_ESPEC ($r= 0,24$; $p< 0,05$) y 4°_COMP ($r= 0,34$; $p< 0,01$).

Al estudiar las correlaciones IMC *vs* DUSAN dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 3°_ESPEC ($r= 0,52$; $p< 0,01$) y 4°_COMP en NAD ($r= 0,52$; $p< 0,01$); en TRI, durante 3°_ESPEC ($r= 0,69$; $p< 0,01$).

5.5.2.6. E2 *vs* Duración del Sangrado

Al estudiar las correlaciones E2 *vs* DUSAN dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 2°_GEN ($r= 0,47$; $p< 0,01$) y en TRI, durante 1°_TRANS ($r= 0,76$; $p< 0,01$).

5.5.2.7. TESTO *vs* Duración del Sangrado

Al estudiar las correlaciones TESTO *vs* DUSAN dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en TRI, durante 3°_ESPEC

($r = -0,72$; $p < 0,05$) y 4°_COMP ($r = -0,68$; $p < 0,05$). Asimismo, encontramos una correlación positiva en AT, durante 1°_TRANS ($r = 0,64$; $p < 0,05$).

5.5.2.8. CORT *vs* Duración del Sangrado

Al estudiar las correlaciones CORT *vs* DUSAN dentro de cada grupo de deportistas, encontramos una correlación negativa en TRI, durante 3°_ESPEC ($r = -0,78$; $p < 0,01$).

5.5.3. Hormonas *vs* Alteraciones Menstruales

Se aplicó la regresión logística multinomial (RLM) para determinar en que medida, los niveles plasmáticos de cada una de las hormonas consideradas, en cada período de la temporada, influyeron en la aparición de irregularidades menstruales en los distintos grupos deportivos.

5.5.3.1. LEP *vs* Irregularidades Menstruales

El modelo de regresión logística para leptina en el período de transición (1° TRANS) fue estadísticamente significativo ($X^2(12) = 42,0$; $p < 0,01$), pudiendo llegar a explicar el 49,1% (*Nagelkerke R²*) de la varianza de alteraciones menstruales y permitiendo clasificar correctamente el 73,2% de los casos.

Confirmamos la relación inversa entre los niveles de leptina y la aparición de amenorrea en el período de transición (1°_TRANS), de manera que el descenso de las cifras de leptina en este período, predispuso 0,5 veces más a su aparición ($OR = 0,50$; $p < 0,05$), es decir; existieron un 33,3 % de

probabilidades de que se produjese amenorrea en este período, vs un 66,7 % de que no se produjera, cuando consideramos los niveles plasmáticos de leptina. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a predecir esta alteración.

El modelo de regresión logística para leptina en el resto de períodos, no contribuyó a explicar la varianza de alteraciones menstruales observadas en ninguno de los grupos.

5.5.3.2. PRL vs Irregularidades Menstruales

El modelo de regresión logística para PRL en el período de transición (1º TRANS) fue estadísticamente significativo ($X^2(12) = 40,8; p < 0,01$), pudiendo llegar a explicar el 48,5% (*Nagelkerke R²*) de la varianza de alteraciones menstruales y permitiendo clasificar correctamente el 73,2% de los casos.

Confirmamos la relación inversa entre los niveles de PRL y la aparición de amenorrea en el período de transición (1º_TRANS), de manera que el descenso de la concentración plasmática de PRL en este período, predispuso 0,76 veces más a la aparición del trastorno ($OR = 0,76; p < 0,05$), es decir; existió un 43,2 % de probabilidades de que se produjese amenorrea en este período, vs un 56,8 % de que no se produjera, cuando consideramos los niveles plasmáticos de PRL. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a la predicción de esta alteración.

Asimismo, el modelo de regresión logística para PRL en el período de entrenamiento genérico (2º GEN) fue estadísticamente significativo ($X^2(12)=66,1$; $p<0,01$), pudiendo llegar a explicar el 70,8% (*Nagelkerke R²*) de la varianza de alteraciones menstruales y permitiendo clasificar correctamente el 81,6% de los casos.

Confirmamos la relación inversa entre los niveles de PRL y la aparición de amenorrea en el período de entrenamiento genérico (2º GEN), de manera que el descenso la concentración plasmática de PRL en este período, predispuso 0,80 veces más a su aparición ($OR=0,80$; $p=0,01$), es decir; existieron un 44,4 % de probabilidades de que se produjese amenorrea en este período, vs un 55,6 % de que no se produjera, cuando consideramos los niveles plasmáticos de PRL. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a la predicción de esta alteración.

Finalmente, el modelo de regresión logística para PRL en el resto de períodos, no contribuyó a explicar la varianza de alteraciones menstruales observadas en ninguno de los grupos.

5.5.3.4. GH vs Irregularidades Menstruales

El modelo de regresión logística para GH en el período de competición (4º COMP) fue estadísticamente significativo ($X^2(12)=58,5$; $p<0,01$), pudiendo llegar a explicar el 70,2% (*Nagelkerke R²*) de la varianza de alteraciones menstruales y permitiendo clasificar correctamente el 77% de los casos.

Confirmamos la relación directa entre los niveles de GH y la aparición de amenorrea en el período de competición (4º_COMP), de manera que el aumento de sus cifras en este período, predispuso 2,4 veces más a la aparición de amenorrea ($OR = 2,35$; $p < 0,05$); es decir, existió un 70,1 % de probabilidades de que se produjese amenorrea en este período, vs un 29,9 % de que no se produjera, cuando se consideran los niveles plasmáticos de GH. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a la predicción de esta alteración.

Por último, el modelo de regresión logística para GH en el resto de períodos, no contribuyó a explicar la varianza de alteraciones menstruales observadas en ninguno de los grupos.

5.5.3.5. IGF-1 vs Irregularidades Menstruales

El modelo de regresión logística para IGF-1, no contribuyó a explicar la varianza de alteraciones menstruales observadas en ninguno de los períodos, en ninguno de los grupos.

5.5.3.6. LH vs Irregularidades Menstruales

El modelo de regresión logística para LH en el período de transición (1º_TRANS) fué estadísticamente significativo ($X^2(12) = 44,2$; $p < 0,01$), pudiendo llegar a explicar el 54,6% (*Nagelkerke R²*) de la varianza de alteraciones menstruales y permitiendo clasificar correctamente el 77,3% de los casos.

Confirmamos la relación inversa entre los niveles de LH y la aparición de oligomenorrea en el período de transición (1º_TRANS), de manera que la disminución de las cifras de LH predispuso 0,7 veces más a su aparición ($OR=0,69$; $p<0,05$), es decir; existieron un 40,9 % de probabilidades de que se produjese oligomenorrea en este período, vs un 59,1 % de que no se produjera, cuando consideramos los niveles plasmáticos de LH. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a predecir esta alteración.

Asimismo, observamos la relación directa entre los niveles de LH y la aparición de amenorrea en el período de transición (1º_TRANS), de manera que el aumento de sus cifras predispuso 1,2 veces más a su aparición ($OR=1,20$; $p<0,05$), es decir; existieron un 54,5 % de probabilidades de que se produjese amenorrea en este período, vs un 45,5 % de que no se produjera, cuando consideramos los niveles plasmáticos de LH. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a predecir esta alteración.

Por último, el modelo de regresión logística para LH en el período de entrenamiento genérico (2º_GEN) fue estadísticamente significativo ($X^2(12)=44,3$; $p<0,01$), pudiendo llegar a explicar el 54,2% (*Nagelkerke R²*) de la varianza de alteraciones menstruales y permitiendo clasificar correctamente el 78,7% de los casos.

Confirmamos la relación inversa entre los niveles de LH y la aparición de amenorrea en el período de entrenamiento genérico (2º_GEN), de manera que el descenso de las cifras de LH, predispuso 0,80 veces más a su aparición ($OR=0,77$; $p<0,05$), es decir; existieron un 43,6% de probabilidades de que se produjese amenorrea en este período, vs un 56,4% de que no se produjera, cuando se consideran los niveles plasmáticos de LH. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a predecir esta alteración.

Finalmente, el modelo de regresión logística para LH en el resto de períodos, no contribuyó a explicar la varianza de alteraciones menstruales observadas en ninguno de los grupos.

5.5.3.7. E2 vs Irregularidades Menstruales

El modelo de regresión logística para E2 en el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC) fué estadísticamente significativo ($X^2(12)=88,5$; $p<0,01$), pudiendo llegar a explicar el 80,9% (*Nagelkerke R²*) de la varianza de alteraciones menstruales y permitiendo clasificar correctamente el 73,1% de los casos.

Confirmamos la relación inversa entre los niveles de E2 y la aparición de oligomenorrea en el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC), de manera que el descenso de las cifras de E2 en este período, predispuso 0,96 veces más a su aparición ($OR=0,94$; $p<0,05$), es decir; existieron un 48,5 % de

probabilidades de que se produjese oligomenorrea en este período, vs un 51,5 % de que no se produjera, cuando consideramos los niveles plasmáticos de E2. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a predecir esta alteración.

Asimismo, también confirmamos la relación inversa entre los niveles de E2 y la aparición de amenorrea en el período de entrenamiento específico (3°_ESPEC), de manera que el descenso de las cifras de E2, predispuso 0,9 veces más a su aparición ($OR=0,93$; $p<0,05$), es decir; existieron un 48,2% de probabilidades de que se produjese amenorrea en este período, vs un 51,8% de que no se produjera, cuando consideramos los niveles plasmáticos de E2. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a predecir esta alteración.

Finalmente, el modelo de regresión logística para E2 en el resto de períodos, no contribuyó a explicar la varianza de alteraciones menstruales observadas en ninguno de los grupos.

5.5.3.8. TESTO vs Irregularidades Menstruales

El modelo de regresión logística para testosterona no alcanzó el nivel de significación estadística en ningún período de la temporada ($p>0,05$), no permitiendo explicar la varianza de alteraciones menstruales ni la clasificación correcta de casos. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a predecir la aparición de alteraciones

menstruales, en ningún período, en respuesta a la variación de los niveles de testosterona.

5.5.3.9. CORT vs Irregularidades Menstruales

El modelo de regresión logística para cortisol no alcanzó el nivel de significación estadística en ningún período de la temporada ($p > 0,05$), no permitiendo explicar la varianza de alteraciones menstruales ni la clasificación correcta de casos. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuyó a predecir la aparición de alteraciones menstruales, en ningún período, en respuesta a la variación de los niveles de cortisol.

5.6. Composición Corporal vs Hormonas

5.6.1. Peso Corporal vs Hormonas

5.6.1.1. Peso vs LEP

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas PESO vs LEP en 1º_TRANS ($r = 0,25$; $p < 0,05$), en 2º_GEN ($r = 0,42$; $p < 0,01$), en 3º_ESPEC ($r = 0,59$; $p < 0,01$) y en 4º_COMP ($r = 0,60$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones PECO vs LEP dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 4º_COMP ($r = 0,53$; $p < 0,05$) y negativas en PIR, durante 2º_GEN ($r = -0,79$; $p = 0,02$).

5.6.1.2. Peso *vs* PRL

Al estudiar las correlaciones de PECO *vs* PRL dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en TRI durante 4°_COMP ($r = -0,61$; $p < 0,05$).

5.6.1.3. Peso *vs* GH

Al estudiar las correlaciones de PECO *vs* GH dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en PIR, durante 4°_COMP ($r = -0,73$; $p < 0,05$) y en AT, durante 2°_GEN ($r = -0,96$; $p < 0,01$).

5.6.1.4. Peso *vs* IGF-1

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 4°_COMP ($r = -0,30$; $p < 0,05$).

Al estudiar las correlaciones PECO *vs* IGF-1 dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en NAD, durante 1°_TRANS ($r = -0,47$; $p < 0,01$) y en TRI, durante 4°_COMP ($r = -0,82$; $p < 0,01$).

5.6.1.5. Peso *vs* LH

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 3°_ESPEC ($r = -0,31$; $p < 0,05$) y 4°_COMP ($r = -0,33$; $p < 0,05$).

Al estudiar las correlaciones PECO vs LH dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en 4º_COMP de NAD ($r = -0,62; p < 0,01$) y correlaciones positivas en 4º_COMP de AT ($r = 0,81; p < 0,05$).

5.6.1.6. Peso vs E2

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 2º_GEN ($r = -0,42; p < 0,01$), 3º_ESPEC ($r = -0,48; p < 0,01$) y 4º_COMP ($r = -0,35; p < 0,05$).

Al estudiar las correlaciones PECO vs E2 dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en NAD, durante 3º_ESPEC ($r = -0,45; p < 0,05$), en TRI, durante 2º_GEN ($r = -0,89; p < 0,01$) y en AT, también durante 2º_GEN ($r = -0,87; p < 0,05$).

5.6.1.7. Peso vs TESTO

Al estudiar las correlaciones de PECO vs TESTO dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 2º_GEN ($r = 0,43; p < 0,01$), en AT, durante 1º_TRANS ($r = 0,76; p < 0,05$) y 4º_COMP ($r = 0,73; p < 0,05$). Asimismo encontramos correlaciones negativas en TRI, durante 2º_GEN ($r = -0,72; p < 0,05$) y 3º_ESPEC ($r = -0,99; p < 0,01$).

5.6.1.8. Peso vs CORT

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 4º_COMP ($r = 0,30; p < 0,05$).

Al estudiar las correlaciones PECO vs CORT dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 4°_COMP ($r= 0,62$; $p< 0,05$); en PIR, durante 2°_GEN ($r= 0,82$; $p< 0,05$) y en TRI, durante 4°_COMP ($r= 0,67$; $p< 0,05$). Asimismo, encontramos correlaciones negativas en PIR, durante 3°_ESPEC ($r= - 0,54$; $p< 0,05$).

5.6.2. IMC vs Hormonas

5.6.2.1. IMC vs LEP

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 1°_TRANS ($r= 0,36$; $p< 0,01$), en 2°_GEN ($r= 0,59$; $p< 0,05$), en 3°_ESPEC ($r= 0,40$; $p< 0,01$) y en 4°_COMP ($r= 0,47$; $p< 0,01$).

Al estudiar las correlaciones de IMC vs LEP dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 2°_GEN ($r= 0,46$; $p< 0,01$) y 4°_COMP ($r= 0,83$; $p< 0,01$); en TRI, durante 2°_GEN ($r= 0,62$; $p< 0,01$).

5.6.2.2. IMC vs PRL

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 3°_ESPEC ($r= 0,26$; $p< 0,05$).

Al estudiar las correlaciones de IMC vs LEP dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlación negativa en TRI, durante 2°_GEN ($r= - 0,72$; $p< 0,01$).

5.6.2.3. IMC vs GH

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 3°_ESPEC ($r = -0,40$; $p < 0,01$) y 4°_COMP ($r = -0,51$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones de IMC vs LEP dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 3°_ESPEC ($r = 0,56$; $p < 0,01$) y 4°_COMP ($r = -0,58$; $p < 0,05$); en AT, durante 1°_TRANS ($r = 0,78$; $p < 0,05$). Asimismo, encontramos una correlación negativa en PIR, durante 2°_GEN ($r = -0,82$; $p < 0,05$).

5.6.2.4. IMC vs IGF-1

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 1°_TRANS ($r = -0,38$; $p < 0,01$), en 2°_GEN ($r = -0,26$; $p < 0,05$), en 3°_ESPEC ($r = -0,34$; $p < 0,01$) y 4°_COMP ($r = -0,52$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones de IMC vs IGF-1 dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en PIR, durante 2°_GEN ($r = 0,79$; $p < 0,05$) y en AT, durante 3°_ESPEC ($r = 0,84$; $p < 0,01$).

5.6.2.5. IMC vs LH

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 3°_ESPEC ($r = -0,30$; $p < 0,05$).

Al estudiar las correlaciones de IMC vs LEP dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en PIR, durante 2º_GEN ($r=0,79$; $p<0,05$) y AT, durante 4º_COMP ($r=0,77$; $p<0,05$).

5.6.2.6. IMC vs E2

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 3º_ESPEC ($r=-0,29$; $p<0,05$).

Al estudiar las correlaciones de IMC vs E2 dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en NAD, durante 1º_TRANS ($r=-0,44$; $p<0,01$) y 3º_ESPEC ($r=-0,63$; $p<0,01$). Asimismo, encontramos una correlación positiva en TRI, durante 2º_GEN ($r=0,89$; $p<0,01$).

5.6.2.7. IMC vs TESTO

Al estudiar las correlaciones de IMC vs TESTO dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en TRI, durante 2º_GEN ($r=0,79$; $p<0,05$) y 3º_ESPEC ($r=0,71$; $p<0,05$).

5.6.2.8. IMC vs CORT

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 4º_COMP ($r=0,30$; $p<0,05$).

Al estudiar las correlaciones de IMC vs CORT dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 4º_COMP ($r=0,62$; $p<0,01$), en PIR, durante 2º_GEN ($r=0,81$; $p<0,05$) y en TRI, durante

4°_COMP ($r = 0,67$; $p < 0,05$). Asimismo, encontramos una correlación negativa en PIR, durante 3°_ESPEC ($r = - 0,54$; $p < 0,05$).

5.6.3. Grasa Corporal vs Hormonas

5.6.3.1. Grasa Corporal vs LEP

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 1°_TRANS ($r = 0,41$; $p < 0,01$), en 2°_GEN ($r = 0,50$; $p < 0,01$), en 3°_ESPEC ($r = 0,44$; $p < 0,01$) y en 4°_COMP ($r = 0,57$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones de GRAS vs LEP dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en PIR, durante 1°_TRANS ($r = 0,89$; $p < 0,05$); en TRI, durante 2°_GEN ($r = 0,69$; $p < 0,01$) y en AT, durante 1°_TRANS ($r = 0,87$; $p < 0,01$).

5.6.3.2. Grasa Corporal vs LH

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 1°_TRANS ($r = - 0,39$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones de GRAS vs LH dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en NAD, durante 1°_TRANS ($r = - 0,41$; $p < 0,05$) y en TRI, durante 3°_ESPEC ($r = - 0,74$; $p < 0,05$). Asimismo, encontramos una correlación positiva en TRI, durante 2°_GEN ($r = 0,62$; $p < 0,01$).

5.6.3.3. Grasa Corporal vs GH

Al estudiar las correlaciones de GRAS vs GH dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 2°_GEN de NAD ($r= 0,37$; $p< 0,05$) y en PIR, durante 2°_GEN ($r= 0,84$; $p< 0,01$). Asimismo, encontramos una correlación positiva en NAD, en 4°_COMP ($r= - 0,50$; $p<0,05$).

5.6.3.4. Grasa Corporal vs IGF-1

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 4°_COMP ($r= - 0,29$; $p< 0,05$).

Al estudiar las correlaciones de GRAS vs IGF-1 dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en PIR, durante 2°_GEN ($r= - 0,80$; $p< 0,05$) y en TRI, durante 4°_COMP ($r= - 0,63$; $p< 0,05$). Asimismo, encontramos una correlación positiva en AT, durante 1°_TRANS ($r= 0,87$; $p< 0,01$).

5.6.3.5. Grasa Corporal vs E2

Al estudiar las correlaciones de GRAS vs E2 dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 4°_COMP ($r= 0,42$; $p< 0,05$); en TRI, durante 2°_GEN ($r= 0,88$; $p< 0,01$) y en AT, durante 3°_ESPEC ($r= 0,96$; $p< 0,01$) y 4°_COMP ($r= 0,77$; $p< 0,05$).

5.6.3.6. Grasa Corporal *vs* TESTO

Al estudiar las correlaciones GRAS *vs* TESTO dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en TRI, durante 3°_ESPEC ($r= 0,80$; $p<0,05$) y en AT, durante 2°_GEN ($r= 0,79$; $p<0,05$). Asimismo, encontramos una correlación negativa en PIR, durante 2°_GEN ($r= - 0,76$; $p< 0,05$).

5.6.3.7. Grasa Corporal *vs* CORT

Al estudiar las correlaciones GRAS *vs* CORT dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en TRI, durante 3°_ESPEC ($r= 0,67$; $p<0,05$) y en AT, también durante 3°_ESPEC ($r= 0,74$; $p<0,05$).

5.7. Hormonas *vs* Hormonas

5.7.1. LEP *vs* PRL

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación positiva en 1°_TRANS ($r= 0,37$; $p<0,01$).

Al estudiar las correlaciones LEP *vs* PRL dentro de cada grupo de deportistas, encontramos una correlación negativa en TRI, durante 2°_GEN de TRI ($r= - 0,73$; $p<0,01$).

5.7.2. LEP vs GH

Al estudiar las correlaciones de LEP vs GH dentro de cada grupo de deportistas, encontramos una correlación positiva en AT, durante 4º_COMP ($r = 0,76$; $p < 0,01$).

5.7.3. LEP vs IGF-1

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación positiva en 3º_ESPEC ($r = 0,26$; $p < 0,05$).

Al estudiar las correlaciones LEP vs IGF-1 dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en PIR, durante 4º_COMP ($r = -0,72$; $p < 0,05$) y en TRI, durante 4º_COMP ($r = -0,56$; $p < 0,01$). Asimismo, encontramos una correlación positiva en TRI, durante 2º_GEN ($r = 0,71$; $p < 0,01$).

5.7.4. LEP vs E2

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 3º_ESPEC ($r = -0,26$; $p < 0,05$) y 4º_COMP ($r = -0,31$; $p < 0,05$). Asimismo encontramos una correlación positiva en 4º_COMP ($r = 0,33$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones de LEP vs E2 dentro de cada grupo de deportistas, encontramos una correlación negativa en PIR, durante 4º_COMP ($r = -0,75$; $p < 0,05$) y una correlación positiva en TRI, durante 1º_TRANS ($r = 0,56$; $p < 0,01$).

5.7.5. LEP *vs* TESTO

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación positiva en PIR, durante 1º_TRANS ($r= 0,23$; $p<0,05$)

Al estudiar las correlaciones LEP *vs* TESTO dentro de cada grupo de deportistas, no encontramos ninguna.

5.7.6. LEP *vs* CORT

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación positiva en 1º_TRANS ($r= 0,26$; $p<0,05$).

Al estudiar las correlaciones de LEP *vs* CORT dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en TRI, durante 2º_GEN ($r= 0,46$; $p<0,05$) y 4º_COMP ($r= 0,68$; $p<0,05$).

5.7.7. PRL *vs* GH

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 3º_ESPEC ($r= - 0,30$; $p<0,05$) y 4º_COMP ($r= - 0,55$; $p<0,01$).

Al estudiar las correlaciones PRL *vs* GH dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en NAD, durante 1º_TRANS ($r= - 0,39$; $p<0,05$) y 4º_COMP ($r= - 0,42$; $p<0,05$).

5.7.8. PRL vs IGF-1

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 1°_TRANS ($r = -0,59$; $p < 0,01$), en 2°_GEN ($r = 0,44$; $p < 0,01$), en 3°_ESPEC ($r = -0,50$; $p < 0,01$) y 4°_COMP ($r = -0,43$; $p < 0,01$)

Al estudiar las correlaciones PRL vs IGF dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en NAD, durante 3°_ESPEC ($r = -0,66$; $p < 0,01$) y en TRI, durante 2°_GEN ($r = -0,69$; $p < 0,01$) y 4°_COMP ($r = -0,57$; $p < 0,05$). Asimismo, encontramos una correlación positiva en TRI, durante 1°_TRANS ($r = 0,60$; $p < 0,05$).

5.7.9. PRL vs LH

Al estudiar las correlaciones PRL vs LH dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 2°_GEN ($r = 0,54$; $p < 0,01$), 3°_ESPEC ($r = 0,53$; $p < 0,01$), 4°_COMP ($r = 0,41$; $p < 0,05$) y en PIR, durante 1°_TRANS ($r = 0,58$; $p < 0,05$).

5.7.10. PRL vs Estradiol

Al estudiar las correlaciones PRL vs E2 dentro de cada grupo de deportistas, encontramos una correlación positiva en NAD, durante 1°_TRANS ($r = 0,58$; $p < 0,01$) y una correlación negativa en TRI, durante 4°_COMP ($r = -0,75$; $p < 0,05$).

5.7.11. PRL *vs* Testosterona

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 1°_TRANS ($r= 0,30$; $p< 0,01$) y 2°_GEN ($r= 0,29$; $p<0,05$).

Al estudiar las correlaciones PRL *vs* TESTO dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 2°_GEN ($r= 0,50$; $p<0,01$) y 4°_COMP ($r= 0,40$; $p<0,05$).

5.7.12. PRL *vs* Cortisol

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 1°_TRANS ($r= 0,54$; $p<0,01$), en 2°_GEN ($r= 0,48$; $p<0,01$), en 3°_ESPEC ($r= 0,38$; $p<0,01$) y en 4°_COMP ($r= 0,50$; $p<0,01$).

Al estudiar las correlaciones de PRL *vs* CORT dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 2°_GEN ($r= 0,44$; $p<0,01$), 3°_ESPEC ($r= 0,75$; $p<0,05$), 4°_COMP ($r= 0,37$; $p<0,05$) y en TRI, durante 1°_TRANS de TRI ($r= 0,64$; $p<0,01$), 2°_GEN de TRI ($r= 0,68$; $p<0,01$).

5.7.13. GH *vs* IGF-1

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación positiva en 4°_COMP ($r= 0,61$; $p<0,01$).

Al estudiar las correlaciones GH vs IGF-1 dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en NAD; durante 3°_ESPEC ($r = -0,61$; $p < 0,01$) y en PIR, durante 2°_GEN ($r = -0,84$; $p < 0,01$).

5.7.14. GH vs LH

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 4°_COMP ($r = -0,34$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones GH vs LH dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en PIR, durante 1°_TRANS ($r = -0,69$; $p < 0,05$), 2°_GEN ($r = -0,70$; $p = 0,05$) y 4°_COMP ($r = 0,62$; $p = 0,05$).

5.7.15. GH vs E2

Al estudiar las correlaciones GH vs E2 dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en NAD, durante 3°_ESPEC ($r = -0,46$; $p < 0,01$); en PIR durante 1°_TRANS ($r = -0,88$; $p < 0,01$) y en AT, durante 2°_GEN ($r = -0,70$; $p < 0,05$). Asimismo, encontramos una correlación positiva en NAD, durante 2°_GEN ($r = 0,34$; $p < 0,05$).

5.7.16. GH vs TESTO

Al estudiar las correlaciones de GH vs TESTO dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 3°_ESPEC ($r = 0,43$; $p < 0,05$) y en AT, también durante 2°_GEN ($r = 0,76$; $p < 0,05$).

5.7.17. GH *vs* Cortisol

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 4°_COMP ($r = -0,52$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones GH *vs* CORT dentro de cada grupo de deportistas, encontramos una correlación positiva en TRI, durante 4°_COMP ($r = 0,88$; $p < 0,01$).

5.7.18. IGF-1 *vs* LH

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 4°_COMP ($r = -0,26$; $p < 0,05$).

Al estudiar las correlaciones IGF-1 *vs* LH dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en PIR, durante 1°_TRANS ($r = 0,60$; $p < 0,05$), 2°_GEN ($r = 0,86$; $p < 0,01$) y en TRI, durante 4°_COMP ($r = 0,63$; $p < 0,05$).

5.7.19. IGF-1 *vs* Estradiol

Al estudiar las correlaciones de IGF-1 *vs* E2 dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 3°_ESPEC ($r = 0,39$; $p < 0,05$) y en PIR, durante 3°_ESPEC ($r = 0,61$; $p < 0,01$) y 4°_COMP ($r = 0,89$; $p < 0,01$). Asimismo, encontramos una correlación negativa en NAD, durante 4°_COMP ($r = -0,44$; $p < 0,05$).

5.7.20. IGF-1 *vs* Testosterona

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 1°_TRANS ($r = -0,48$; $p < 0,01$) y 2°_GEN ($r = -0,25$; $p < 0,05$).

Al estudiar las correlaciones IGF-1 *vs* TESTO dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en NAD, durante 1°_TRANS ($r = -0,45$; $p < 0,01$); en PIR, durante 3°_ESPEC ($r = -0,60$; $p = 0,01$) y 4°_COMP ($r = -0,65$; $p < 0,05$) y en TRI, durante 3°_ESPEC ($r = -0,80$; $p = 0,01$).

5.7.21. IGF-1 *vs* Cortisol

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas en 1°_TRANS ($r = -0,63$; $p < 0,01$), en 2°_GEN ($r = -0,61$; $p < 0,01$), en 3°_ESPEC ($r = -0,65$; $p < 0,01$) y en 4°_COMP ($r = -0,73$; $p < 0,01$).

Al estudiar las correlaciones IGF-1 *vs* CORT dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en NAD, durante 1°_TRANS ($r = -0,44$; $p < 0,01$), 2°_GEN ($r = 0,34$; $p < 0,05$), 3°_ESPEC de NAD ($r = -0,87$; $p < 0,01$), 4°_COMP ($r = -0,77$; $p < 0,01$) y en TRI, durante 1°_TRANS ($r = -0,56$; $p < 0,05$), 2°_GEN ($r = -0,67$; $p < 0,01$) y 3°_ESPEC ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

5.7.22. LH *vs* Estradiol

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación positiva en 3°_ESPEC ($r = 0,29$; $p < 0,05$).

Al estudiar las correlaciones E2 vs LH dentro de cada grupo de deportistas, encontramos una correlación positiva en NAD, durante 2°_GEN ($r= 0,34$; $p<0,05$).

5.7.23. LH vsCortisol

Al estudiar las correlaciones de LH vs CORT dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 3°_ESPEC ($r= 0,39$; $p<0,05$) y en AT, durante 1°_TRANS ($r= 0,85$; $p<0,01$). Asimismo, encontramos correlaciones negativas en TRI, durante 3°_ESPEC ($r= - 0,75$; $p<0,01$) y 4°_COMP ($r= - 0,66$; $p<0,05$).

5.7.24. E2 vsTESTO

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa en 1°_TRANS ($r= 0,25$; $p<0,05$).

Al estudiar las correlaciones E2 vs TESTO dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en PIR, durante 3°_ESPEC ($r= 0,66$; $p<0,01$) y en TRI, durante 2°_GEN ($r= 0,82$; $p<0,01$). Asimismo, encontramos correlaciones negativas en PIR, durante 4°_COMP ($r= 0,82$; $p<0,05$) y en AT, también durante 4°_COMP ($r= - 0,67$; $p<0,05$).

5.7.25. E2 *vs* CORT

Al estudiar las correlaciones E2 *vs* PRL dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones negativas en PIR, durante 2º_GEN ($r = -0,78$; $p < 0,05$) y en AT, durante 1º_TRANS ($r = -0,78$; $p = 0,01$), 2º_GEN ($r = -0,88$; $p < 0,05$) y 3º_ESPEC ($r = 0,87$; $p < 0,05$).

5.7.26. TESTO *vs* CORT

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas en 1º_TRANS ($r = 0,44$; $p < 0,01$), en 2º_GEN ($r = 0,31$; $p = 0,01$) y en 4º_COMP ($r = -0,27$; $p < 0,05$).

Al estudiar las correlaciones TESTO *vs* CORT dentro de cada grupo de deportistas, encontramos correlaciones positivas en NAD, durante 2º_GEN ($r = 0,41$; $p = 0,05$) y 4º_COMP ($r = 0,53$; $p < 0,01$); en TRI, durante 3º_ESPEC ($r = 0,75$; $p < 0,05$) y en AT, durante 2º_GEN ($r = 0,64$; $p < 0,05$).

V. Discusión

A. Características Demográficas

La edad media para el conjunto de deportistas es $20,9 \pm 0,5$ años, con un rango de edades que oscila desde un mínimo de 14,9 años en una nadadora, hasta un máximo de 34,5 años en una triatleta. Al separarlas por grupos, las edades medias quedan como sigue: $17,8 \pm 0,4$ años en nadadoras, $23,1 \pm 0,9$ años en piragüistas, $24,5 \pm 1,2$ años en triatletas y $22,4 \pm 1,3$ años en atletas. Estas edades son muy similares a las de las participantes en otros estudios de endocrinología de la reproducción y deporte (*Thong et al, 2000; Waters et al, 2001; Redman & Loucks, 2005*).

Nuestros grupos no representan una población estrictamente homogénea en cuanto a la edad de las participantes, pues en el caso de la nadadoras, su edad media es claramente menor que el resto de grupos. Es evidente que esta circunstancia pudo afectar alguno de los resultados hormonales así como las alteraciones menstruales referidas por las deportistas más jóvenes, al compararlas con deportistas de mayor edad. En cualquier caso, no encontramos correlaciones negativas entre la edad de las deportistas y las hormonas analizadas así como tampoco entre la edad y la incidencia de alteraciones menstruales en ninguno de los períodos de la temporada. Así pues, las diferencias de edad observadas no influyeron significativamente en los resultados del estudio.

B. Características Ginecológicas

Para el conjunto de nuestras deportistas, la edad de la menarquia oscila desde un mínimo de 12,3 años en una atleta hasta un máximo de 13,9 en una nadadora, lo que está en consonancia con las edades medias de las primeras menstruaciones reportadas en estudios previos (**Malina, 1973; Lindholm et al, 1994; Dusek, 2001; Torstveit & Sundgot-Borgen, 2005**). En general, las deportistas suelen presentar menarquias más tardías que sus homólogas sedentarias, pero siempre dentro de los límites de la normalidad (**Hata & Aoki 1990; Agostini, 1994**). En España, la edad media de las primeras menstruaciones es 12,6 años (**Currel, 2013**), siendo similar a la edad de la menarquia (12,5 años) en el colectivo de mujeres deportistas (**López & Lucía; 1999**).

El estudio de **Klentrou (2006)**, recopila las edades de la menarquia de 1868 deportistas adolescentes, obtenidas a partir de 12 estudios científicos desarrollados a lo largo de un período de 30 años (desde 1973 hasta 2005). Las edades de la menarquia recogidas en este estudio fluctúan desde un mínimo de 11 años, en deportistas croatas (**Dusek, 2001**), hasta un máximo de 15,9 años, en gimnastas de artística suecas (**Lindholm et al, 1994**). En comparación, las edades de la menarquia de los 1142 controles sedentarios participantes en estos estudios, fluctúan desde un mínimo de 10,6 años, en adolescentes estadounidenses (**Malina, 1973**) hasta un máximo de 14,4 años en adolescentes noruegas (**Torstveit & Sundgot-Borgen, 2005**). Al comparar

sedentarias y deportistas el retraso medio observado en la edad de la menarquia es de 1 año, con valores extremos de 0,4 a 1,5 años.

Respecto a la regularidad menstrual de nuestras deportistas, hay que señalar que en el período de transición, el 13,6% de las nadadoras presentan oligomenorrea y el 27,3% amenorrea. El porcentaje de amenorrea se mantiene constante de principio a fin de la temporada y el porcentaje de oligomenorrea se mantiene hasta el período de entrenamiento genérico, para aumentar al 45,5% durante el período de entrenamiento específico y seguir haciéndolo durante el período de competición hasta alcanzar el 61,4 %. Del 54,5 % de nadadoras que presentan ciclos regulares en el período de transición, ninguna se mantiene eumenorreica al llegar al período de competición, momento en el cual el 100% presentan algún grado de alteración menstrual; ya sea en forma de polimenorrea (11,4%), oligomenorrea (61,4%) o amenorrea (27,3%). La frecuencia de alteraciones menstruales observada en nuestras nadadoras se encuentra en el rango descrito en estudios previos, que informan de incidencias que oscilan desde el 12% (**Sanborn, 1982**) hasta el 75% (**Webb et al; 1979**).

En el caso de las piragüistas, el 100% mantiene ciclos regulares hasta el período de entrenamiento específico, momento en el cual el 62,5% de las piragüistas presentan oligomenorrea que termina afectando al 100% del grupo al llegar al período de competición. Es importante destacar el altísimo nivel deportivo de este grupo, pues parte de sus componentes, obtuvieron la medalla de bronce en el Campeonato del Mundo de piragüismo celebrado en

Sevilla en el año 2002. Asimismo, durante el seguimiento que mantuvieron con nosotros, prepararon su participación para el Campeonato de Mundo (2003) y los JJOO de Atenas (2004).

Desde el período de transición, las triatletas presentan una elevada incidencia de oligomenorrea (56%) que contrasta con la presencia de un 44% de ciclos regulares (eumenorrea). Esto se debe al hecho de que su temporada deportiva es muy larga, unido a la altísima incidencia de oligomenorrea (92%) que se produce en el período de competición, y cuya presencia (aunque en menor porcentaje), se prolonga hasta bien entrado el período de transición de la siguiente temporada.

Todas nuestras atletas, se mantienen eumenorreicas desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico, momento en el cual el 66,7% de las corredoras llegan a presentar oligomenorrea. Este porcentaje de alteraciones menstruales observado, es muy superior al informado en distintos estudios con corredoras (**Baker, 1981; Rosetta, 1998**); no obstante durante el período de competición el porcentaje disminuye hasta el 33,3%, estando ya en consonancia con los datos reportados por otros autores (**Webb et al, 1979; Dale et al, 1979**), que refieren hasta un 34% de alteraciones menstruales en atletas a lo largo de la temporada. En el estudio de **Dale et al (1979)**, el 10% de las corredoras presentan oligomenorrea y el 24% amenorrea, en contraste con nuestras atletas, que ninguna de ellas llega a desarrollar amenorrea a lo largo de la temporada.

C. Características del Entrenamiento

A efectos prácticos, la temporada de entrenamiento de los 4 grupos deportivos, la dividimos en los siguientes períodos: un período de transición (1º_TRANS) que dura 8 semanas (Septiembre – Octubre), en el cual las deportistas se toman un “descanso activo” de 2 – 3 semanas tras las competiciones, para retomar a continuación durante 4 – 5 semanas, las bases del entrenamiento y empezar a recuperar la forma perdida con el descanso; un período de entrenamiento genérico (2º_GEN) de 12 semanas (Noviembre – Enero), en el cual se consigue de nuevo la forma deportiva, un período de entrenamiento específico (3º_ESPEC) de 16 semanas (Febrero – Mayo), en el cual se perfecciona la forma deportiva conseguida en el período anterior y un período de competición (4º_COMP) de 12 semanas (Junio – Agosto), en el cual se consolida la forma deportiva conseguida y perfeccionada en los períodos previos.

En general, las atletas dedican al entrenamiento menos horas que el resto de grupos, coincidiendo con el menor nivel deportivo que tiene este grupo con respecto a los demás. El tiempo total dedicado al entrenamiento en triatletas (674,5 h) es el más alto, comparado con el resto de grupos, si bien solo es significativa la diferencia ($p < 0,05$) con respecto al grupo de atletas (556,9 h). La distancia total recorrida, a lo largo de la temporada, también es mayor en triatletas comparado con el resto de grupos. Computando conjuntamente los kilómetros de nado, pedaleo y carrera, las triatletas cubren

distancias de entrenamiento 6,5 veces superiores a las nadadoras (9959,7 km vs 1529 km), 3 veces superiores a piragüistas (9959,7 km vs 3340 km) y 2,6 veces superiores a las atletas (9959,7 km vs 3905 km). No obstante, esta comparación no aporta información válida, pues las distancias de nado, remo, pedaleo o carrera no son comparables entre sí desde el punto de vista fisiológico.

El volumen de entrenamiento, para el conjunto de nuestras deportistas, se considera similar al de las deportistas seleccionadas en otros estudios de endocrinología de la reproducción en el deporte (**Loucks, 2000; Williams et al, 2001; Loucks & Thuma, 2003; De Souza, 2007**) Así, por ejemplo, nuestras triatletas entrenan una media de 14,1 h/sem, lo que coincide, casi exactamente, con las 13,9 h/sem que entrenan las triatletas del estudio de **Knechtle et al (2010)**.

La intensidad de entrenamiento de los 4 grupos de estudio, la hemos definido basándonos en la FC. La elección de los límites superior e inferior de la FC, correspondiente a cada categoría de esfuerzo (esfuerzo ligero o ZOE_1, esfuerzo moderado o ZOE_2, esfuerzo intenso o ZOE_3 y esfuerzo muy intenso o ZOE_4), se basa en los valores medios de FC correspondientes a los umbrales aeróbico (UA) y anaeróbico (UAN) obtenidos a partir de las pruebas de esfuerzo realizadas a las deportistas con motivo de sus revisiones médicas anuales en el Centro de Medicina Deportiva del Consejo Superior de Deportes (CSD) de Madrid (España). En cualquier caso, la totalidad de las participantes

estaban acostumbradas a monitorizar diariamente su FC durante los entrenamientos, bien de forma manual o mediante la utilización de un monitor de frecuencia cardíaca (pulsómetro), lo que permitió definir de forma individualizada la intensidad de esfuerzo soportada por cada una de ellas. Este parámetro es fácil de medir y muy útil como indicador indirecto de la intensidad del ejercicio a la que se somete el organismo (*Dill, 1959; Antell & Cumming, 1969; DeVries, 1986*), al mantener una relación lineal con el consumo de oxígeno (VO₂) en un amplio rango de intensidades de trabajo (*McArdle et al, 2010*), hasta alcanzar el consumo máximo de oxígeno (VO₂máx), por lo cual su utilidad como indicador de esfuerzo físico está ampliamente difundida en la prescripción de programas de entrenamiento (*ACSM, 2005*).

Para el conjunto de la temporada, las piragüistas son el grupo que mayor cantidad de ejercicio realiza a intensidad ligera (73,2%) comparado con el resto de grupos ($p < 0,01$). Por otro lado, las triatletas son el grupo que realiza mayor cantidad de ejercicio a intensidad media (58,1%), intensidad alta (34,1%) e intensidad muy alta (3,1%) comparado con los demás grupos ($p < 0,01$). En el caso de las atletas, no hemos podido comparar la intensidad del entrenamiento con el resto de grupos, porque los entrenadores no llegaron a proporcionarnos la información relativa a las zonas de entrenamiento y por lo tanto no la hemos podido incluir en nuestro análisis.

Si comparamos la cantidad de entrenamiento realizado a cada una de las intensidades, en el conjunto de la temporada, observamos que en

nadadoras el 42,3% del esfuerzo físico total, se realiza a FC iguales o superiores a 140–160 lpm (intensidades media, alta o muy alta), en piragüistas el 26,8% y en triatletas el 95,3%. Al llegar el período de entrenamiento específico, el 37,8% del esfuerzo físico en nadadoras se realiza a FC iguales o superiores a 140–160 lpm (intensidades media, alta o muy alta), en piragüistas el 34,3% y en triatletas el 100%. Se considera ejercicio intenso aquel que se realiza a una FC >160 lpm, coincidiendo este valor con el límite de inferior de la FC correspondiente al umbral anaeróbico (UAN), el cual en la mayoría de los deportistas se sitúa entre 160 – 180 lpm (intensidad alta) (**McArdle et al, 2010**). Así pues, en todos los grupos, una fracción importante del entrenamiento (o todo, como es el caso de las triatletas) en el período de entrenamiento específico, se realiza a intensidades próximas o superiores a este límite de 160 lpm a partir del cual se considera que la mayoría de las deportistas alcanzan el UAN. Este hecho es muy importante, ya que las respuestas de distintas hormonas (p.ej. PRL) y ejes endocrinos (p.ej. ejes somatotropo y corticotropo) al ejercicio, tiene un umbral de activación a intensidades próximas al UAN (**Viru et al, 2003**), de forma que el aumento sostenido de los niveles de PRL y/o cortisol en respuesta a estas intensidades de trabajo, puede afectar el funcionamiento del eje reproductor femenino provocando alteraciones menstruales de distinto grado (**Pirke et al, 1989**).

En nuestro estudio, confirmamos el aumento de alteraciones menstruales en los 4 grupos deportivos, a lo largo de la temporada. Dichas alteraciones guardan relación con las cargas de entrenamiento aplicadas y se

manifiestan con diferente grado de intensidad y patrón temporal de aparición, en función del deporte considerado. Para el conjunto de los 4 grupos y en todos los períodos, la distancia recorrida en los entrenamientos correlaciona inversamente ($r = -0,46$; $p < 0,01$), con la duración de los sangrados, es decir; los días de sangrado disminuyen a medida que aumentan los kilómetros recorridos, perdiéndose esta correlación cuando estudiamos cada grupo en particular. Asimismo, para el conjunto de los 4 grupos, y en todos los períodos, la intensidad del entrenamiento correlaciona negativamente ($r = -0,46$; $p < 0,01$), con la duración de los sangrados, es decir; el número de días de sangrado disminuyen a medida que aumenta la intensidad a la que se realizan los entrenamientos, perdiéndose esta correlación cuando estudiamos cada grupo en particular.

En el período de entrenamiento específico (3°_ESPEC), a pesar de confirmarse la existencia de una correlación directa HOE vs ALT_MENS, existen prácticamente las mismas probabilidades de que se produzca oligomenorrea (53% si vs 47% no), independientemente de considerar o no el tiempo dedicado al entrenamiento y sin que el hecho de pertenecer a uno u otro grupo, predisponga más o menos a la presentación del trastorno. Asimismo, la posibilidad de padecer amenorrea en este período (3°_ESPEC) es 4,7 veces mayor (82,5% si vs 17,5% no) cuando consideramos el tiempo dedicado al entrenamiento, sin que la pertenencia a uno u otro grupo predisponga más o menos a padecer el trastorno.

Por otro lado, a pesar de la relación directa KIE vs ALT_MENS observada en el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC), existen las mismas probabilidades de que se produzca oligomenorrea (50% si vs 50%no), independientemente de considerar o no las distancias recorridas y sin que el hecho de pertenecer a uno u otro grupo, predisponga más o menos a la presentación del trastorno. Igualmente, existen las mismas probabilidades de que se produzca amenorrea (50% si vs 50% no), independientemente de considerar o no las distancias recorridas y sin que el hecho de pertenecer a uno u otro grupo, predisponga más o menos a la presentación del trastorno. En consonancia con las afirmaciones de **Torsveit & Sundgot-Borgen (2005)**, las alteraciones menstruales observadas en nuestras deportistas no aumentan en relación con el aumento de los volúmenes de entrenamiento (horas, kilómetros). Por el contrario, **Sanborn et al (1987)**, si confirman la relación directa entre la incidencia de amenorrea y el número de kilómetros recorridos semanalmente.

En el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC), a pesar de confirmarse la relación directa del entrenamiento practicado a intensidad moderada (ZOE_2) y la aparición de oligomenorrea, existen las mismas probabilidades (50% vs 50%) de que se produzca la alteración, independientemente de considerar o no la intensidad del entrenamiento. Las principales respuestas fisiológicas al ejercicio físico consisten en la activación de la movilización, redistribución y utilización de la energía celular y compartimental. Estos procesos se llevan a cabo mediante numerosas

modificaciones de los sistemas de señalización neuroendocrina originados en el cerebro. Si bien, los mecanismos de estos complejos procesos no se conocen con certeza, la integridad de la homeostasis neuroendocrina-metabólica se afecta en función del tipo, frecuencia, duración e intensidad del programa de ejercicio. Otros factores, incluso más importantes, son la calidad y cantidad de la dieta que en última instancia determinan la composición corporal del deportista. Independientemente de la intensidad de los entrenamientos, la mayoría de los estudios demuestran que la práctica deportiva regular no es capaz, por sí misma, de perturbar el eje reproductor si no se acompaña de déficit energético. Al parecer, el principal determinante de los efectos nocivos del ejercicio físico intenso sobre la función reproductora es el déficit nutricional y no el ejercicio físico en sí mismo (**Cumming & Rebar, 1983**).

Las causas que predisponen a la aparición de alteraciones menstruales en deportistas, son muchas y entre ellas se incluyen: el componente genético (**Kaprio et al, 1995**), la edad de la menarquia, el inicio de los entrenamientos antes de la menarquia (**Dusek, 2001; Toriola, 1986 y 1988**), el nivel de estrés, físico (metabólico) y psíquico (emocional), impuesto por las cargas de entrenamiento y competición, los cambios de composición corporal (**Frisch & McArthur, 1974**) o la variación de los niveles plasmáticos de ciertas hormonas (**Bonen et al, 1981; Loucks et al, 1989 y 1992; Constantini et al, 1994**). Todas estas posibles causas, tienen un denominador común representado por la interacción del balance energético del organismo con la función reproductora, de manera que en situaciones de aporte calórico

insuficiente, se ponen en marcha una serie de mecanismos contrarreguladores encaminados a garantizar la supervivencia del individuo y que en esencia consisten en el mantenimiento de las funciones vitales básicas y el freno de la capacidad reproductora. Si bien esta última función es necesaria para la supervivencia de la especie, no lo es para la supervivencia individual por lo cual en una situación “amenazante” como es el intenso nivel de estrés (físico, psíquico y social) al que se ve sometida la mujer deportista, el organismo inhibe la actividad del eje gonadotropo haciendo inviable, o cuando menos, difícil la posibilidad de procreación.

La frecuencia de ciclos menstruales irregulares en deportistas (fase lútea corta y oligomenorrea) oscila desde el 12 % en nadadoras (**Sanborn, 1987**) hasta el 100% en gimnastas (**Wolman, 1989**), contrastando con una frecuencia estimada en sedentarias del 5 al 15%. Por otro lado, la frecuencia de amenorrea oscila desde un mínimo del 7,3 % en corredoras (**Speroff, 1980**) hasta un máximo del 71 % en gimnastas (**Wolman, 1989**), viéndose afectados especialmente aquellos deportes en los que el bajo peso corporal representa una ventaja competitiva; a saber, el atletismo de fondo, el ciclismo o la danza. Respecto a la prevalencia de amenorrea en mujeres sedentarias (18 a 25 años) los porcentajes oscilan, según distintos estudios, desde el 1,8 % (**Petterson, 1973**), pasando por el 2,6% (**Bachman, 1982**) y llegando hasta el 5% (**Singh, 1981**). En cualquier caso, en la mayoría de los estudios analizados la incidencia de alteraciones menstruales aumenta hacia el final de la temporada coincidiendo con la mayor carga acumulada de entrenamiento.

En nuestro caso, y en consonancia con los resultados de estudios previos, confirmamos el aumento significativo ($p<0,01$) de alteraciones menstruales en la segunda mitad de la temporada, coincidiendo con el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC) en el que se concentran las mayores cargas de entrenamiento. Como consecuencia de esta acentuación de las cargas, aumentan los requerimientos energéticos en las deportistas, de manera que si no se satisfacen debidamente las necesidades para compensar el gasto energético por actividad y el mantenimiento de la función reproductora, se produce el fracaso de esta última. El coste energético de la reproducción es mucho mayor en la mujer que en el hombre, dada la necesidad potencial de tener que suministrar nutrientes al feto ininterrumpidamente y amamantar al futuro neonato. Así, en la actualidad se piensa que el éxito o el fracaso de la reproducción dependen, sobretodo, de la disponibilidad general de combustible metabólico (**Wade & Schneider, 1991**), de manera que la disminución de la energía metabólica disponible por debajo de un nivel crítico, debido al ayuno (voluntario o no), o al gasto energético excesivo no compensado, secundario al ejercicio físico, puede provocar la disminución de la actividad del eje GnRH – Gn con regresión del patrón de secreción de Gn a un estadio prepuberal conocido como pubertad en miniatura. En base a esto, la escasez de energía secundaria a restricción alimentaria llega a reducir la frecuencia de los pulsos de LH en un 23%, mientras que una disminución similar de la energía disponible, debida a un aumento del gasto energético relacionado con el ejercicio, la reduce tan sólo un 10% (**Loucks & Heath, 1994; Loucks et al, 1998**).

D. Características Antropométricas

El peso corporal medio de nuestras nadadoras, para el conjunto de la temporada, es $63.1 \pm 4,7$ kg, fluctuando desde un mínimo de 61 kg (en el período de transición) hasta un máximo de 65,4 kg (en el período de competición). El estudio transversal, revela que son el segundo grupo deportivo de mayor peso –por detrás de piragüistas y por delante de atletas– de principio a fin de temporada, siendo las triatletas el grupo deportivo de menor peso. No obstante, como excepción, en el período de entrenamiento genérico las triatletas superan en peso a las nadadoras. El estudio longitudinal, revela un aumento progresivo de peso a lo largo de la temporada para terminar con una media de 2,6 kg más en el período de competición, comparado con el peso medio del período de transición.

En mujeres nadadoras de élite, de nivel internacional, el peso corporal medio oscila de 59,1 a 63,8 kg (**Cabañas & Esparza, 2009**), lo que está en consonancia con los pesos observados en nuestro estudio. Independientemente de las variaciones observadas, hay que destacar que el peso en natación es un factor despreciable porque este deporte no necesita soportar la carga corporal (**Carter & Ackland, 1994**), ya que en el agua se atenúa notablemente el efecto gravitatorio terrestre.

El deporte del piragüismo consta de dos modalidades: la canoa y el kayak. La modalidad de canoa se practica en una embarcación abierta, apoyando una rodilla y utilizando un remo de una sola pala. El kayak consiste en remar en una piragua cerrada, sentado y utilizando un remo de doble pala. Desde el punto de vista antropométrico, las piragüistas se caracterizan por ser deportistas pesadas, con bajo porcentaje de grasa y una gran masa magra, siendo las kayakistas más altas y pesadas que las canoistas (**Bourgois et al, 2001**). El peso corporal medio de nuestras piragüistas para el conjunto de la temporada es $69,5 \pm 6,2$ kg, fluctuando desde un mínimo de 67,5 kg (en el período de transición) hasta un máximo de 72,2 kg (en el período de competición). El estudio transversal, confirma que este grupo deportivo es el que tiene mayor peso corporal en cada período de la temporada, al compararlo con el resto de grupos. El estudio longitudinal revela la presencia de subidas y bajadas de peso alternas según avanza la temporada, para llegar al período de competición con 1,8 kg más de peso medio al compararlo con el peso del período de transición. Al igual que sucede en las nadadoras, la variación longitudinal de peso en piragüistas no es significativa desde el punto de vista estadístico; no obstante, en la modalidad de kayak el peso mantiene una relación directa con el rendimiento deportivo. En mujeres piragüistas de élite, de nivel internacional, el peso corporal medio es 70,4 kg (**Cabañas & Esparza, 2009**), lo que está en consonancia con los pesos observados en nuestro estudio.

Tradicionalmente, el entrenamiento en piragüismo consta de 2 fases claramente diferenciadas. La primera, se centra en la condición física general, potenciando la fuerza y la resistencia muscular, así como la capacidad aeróbica del piragüista, lo que se traduce en aumento de peso a expensas de la masa muscular, con disminución del porcentaje graso (especialmente en canoistas). La segunda fase concede inicialmente más importancia al entrenamiento aeróbico y a la eficacia del sistema cardiovascular, con ejercicios de velocidad y resistencia sobre distancias que varían desde 400 a 3000 m, mientras que al final se realiza una preparación en agua para trabajar la técnica y mantener la forma física, siendo en esta época donde se produce la reducción de peso por pérdida tanto de tejido adiposo como de masa muscular (*Hagerman, 1984; Yoshiga & Higuchi, 2003*).

El triatlón es un deporte que, en su modalidad olímpica, combina los deportes de natación (1,5 km estilo), ciclismo (40 km ruta) y atletismo (carrera de 10 km), siendo la natación la modalidad más influyente y la carrera la menos determinante. El peso corporal medio de nuestras triatletas para el conjunto de la temporada es $52,9 \pm 4,0$ kg, fluctuando desde un mínimo de 51,2 kg (en el período de entrenamiento genérico) hasta un máximo de 54,9 kg (en el período de competición). El análisis transversal revela que el grupo de triatletas presenta el peso más bajo en cada uno de los períodos de la temporada al compararlo con el resto de grupos, siendo esta diferencia significativa al compararla con respecto a todos ellos, excepto con atletas. El

estudio longitudinal, confirma su disminución entre el período de transición y el período de entrenamiento genérico, para estabilizarse en el período de entrenamiento específico y recuperarse en el período de competición, hasta alcanzar niveles similares a los del período de transición. Esta variación de peso observada en las triatletas, presenta un estrecho paralelismo con los cambios de peso que experimentan las nadadoras a lo largo de la temporada. **Canda et al. (2013)** analizan las características antropométricas de 26 mujeres triatletas, de categoría nacional e internacional, atendidas en el Centro de Medicina Deportiva del Consejo Superior de Deportes (CSD) entre los años 1999 a 2009. El peso corporal medio informado es $53,8 \pm 3,8$ kg (media \pm DE), lo que coincide con los valores de peso corporal observados en nuestras triatletas. El peso corporal en triatlón es una variable determinante del éxito en este deporte (**Sleivert & Rowlands, 1996; Landers et al, 2000**) y en el caso de nuestras atletas, el peso corporal medio para el conjunto de la temporada es $55,4 \pm 4,7$ kg, fluctuando desde un mínimo de 53,1 kg (en el período de competición) hasta un máximo de 57,8 kg (en el período de transición).

El estudio transversal revela que el peso corporal de las atletas es más bajo que el peso de las piragüistas en cada período, y que el peso de las nadadoras, también en todos los períodos, excepto en el período de transición. Al comparar con triatletas no observamos diferencias de peso significativas en ningún período. El estudio longitudinal confirma una disminución de peso, desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico, con estabilización en el período de competición. La

pérdida de peso con la que llegan las atletas al período de competición es significativa con respecto al peso del período de transición. En mujeres atletas de élite, de nivel internacional, el peso corporal medio oscila de 50,8 a 55,9 kg (*Cabañas & Esparza, 2009*), lo que está en consonancia con los pesos observados en nuestro estudio

El IMC medio de nuestras nadadoras para el conjunto de la temporada es $20,8 \pm 1,5 \text{ kg/m}^2$, fluctuando desde un mínimo de $20,4 \text{ kg/m}^2$ (en el período de transición) hasta un máximo de $21,4 \text{ kg/m}^2$ (en el período de competición). El estudio transversal confirma que es el segundo IMC más alto, en todos los períodos, por detrás de las piragüistas y por delante de las triatletas, siendo las atletas el grupo deportivo con menor IMC. El estudio longitudinal no refleja variación alguna del IMC a lo largo de la temporada; los valores de IMC se mantienen estables desde el período de transición hasta el período de competición incluido. En mujeres nadadoras de élite, de nivel internacional, el IMC medio oscila de 20,9 a $21,6 \text{ kg/m}^2$ (*Cabañas & Esparza, 2009*), lo que está en consonancia con los valores de IMC observados en nuestro estudio.

El IMC medio de nuestras piragüistas para el conjunto de la temporada es $23,6 \pm 1,2 \text{ kg/m}^2$, fluctuando desde un mínimo de $22,7 \text{ kg/m}^2$ (en el período de transición) hasta un máximo de $24,2 \text{ kg/m}^2$ (en el período de competición). El estudio transversal revela que este grupo es el que tiene los mayores IMC en cada período, desde el período de transición hasta el final de la temporada,

siendo las diferencias significativas con respecto a cada grupo y en cada uno de los períodos. Al igual que sucede con nadadoras, el estudio longitudinal del IMC en piragüistas no refleja variaciones significativas a lo largo de la temporada, confirmándose el mantenimiento estable de sus valores desde el período de transición hasta el final de la temporada, incluido el período de competición. En mujeres piragüistas de élite, de nivel internacional, el IMC medio se encuentra $24,6 \text{ kg/m}^2$ (*Cabañas & Esparza, 2009*), encontrándose este valor en el límite superior de los IMC observados en nuestras piragüistas; es decir, su IMC medio es ligeramente más bajo que el de sus homólogas internacionales.

El IMC medio de nuestras triatletas para el conjunto de la temporada es $20,6 \pm 1,0 \text{ kg/m}^2$, fluctuando desde un mínimo de $20,2 \text{ kg/m}^2$ (en el período de entrenamiento genérico) hasta un máximo de $22,5 \text{ kg/m}^2$ (en el período de competición). El estudio transversal confirma que, en todos los períodos, el IMC de triatletas es más bajo que el IMC de nadadoras y piragüistas y más alto que el IMC de atletas. El estudio longitudinal en triatletas confirma lo mismo que en nadadoras y piragüistas; es decir, los valores del IMC se mantienen estables desde el período de transición hasta el período de competición incluido. Al igual que sucede con el peso, la variación del IMC observada en triatletas presenta un estrecho paralelismo con los cambios del IMC que experimentan las nadadoras a lo largo de la temporada. En el estudio de *Canda et al. (2013)*, el IMC medio informado es $20,2 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$ (media \pm EEM), lo que coincide con los valores medios de IMC observados en nuestras

triatletas. El triatleta busca conjugar las características más decisivas de los deportes involucrados y antropométricamente diverge mucho de los competidores de cada una de las modalidades descritas por separado (**Carter & Ackland, 1994**). Asimismo, las características antropométricas en triatlón presentan un marcado dimorfismo sexual, caracterizado por triatletas masculinos de alto rendimiento, similares a ciclistas (en talla y peso) y a nadadores de media distancia (en porcentaje graso) (**Canda et al, 2013**). Por el contrario, las triatletas se parecen morfológicamente a las nadadoras, con la diferencia de presentar menos altura (similar a corredoras de 10000 m) y peso, de manera que al conjugar estatura y masa corporal nos encontramos con deportistas similares a ciclistas de pista (**Ackland et al, 1998**).

El IMC medio de nuestras atletas para el conjunto de la temporada es $19,9 \pm 0,6 \text{ kg/m}^2$, fluctuando desde un mínimo de $19,5 \text{ kg/m}^2$ (en el período de competición) hasta un máximo de $20,4 \text{ kg/m}^2$ (en el período de transición). El estudio transversal indica que este grupo es el que presenta los IMC más bajos de cada período, al comparar con el resto de grupos. El estudio longitudinal confirma que este grupo es el único que experimenta una disminución significativa del IMC desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico, momento a partir del cual se estabiliza hasta finalizar la temporada. En mujeres atletas de élite, de nivel internacional, el IMC medio es $20,4 \text{ kg/m}^2$ (**Cabañas & Esparza, 2009**), encontrándose este valor en el límite superior de los IMC registrados en nuestras atletas.

El porcentaje de grasa corporal de nuestras nadadoras para el conjunto de la temporada es $17 \pm 3,9 \%$, fluctuando desde un mínimo de $15,8 \%$ (en el período de entrenamiento genérico) hasta un máximo de $19,3 \%$ (en el período de competición). El estudio transversal, confirma que es el segundo porcentaje más alto, por detrás de las piragüistas, manteniéndose así hasta el período de entrenamiento específico, pues en el período de competición, aumenta por encima del porcentaje de las piragüistas. A su vez, el porcentaje de grasa en nadadoras se mantiene más alto, en todos los períodos, que los porcentajes de grasa de triatletas y atletas. El estudio longitudinal demuestra su disminución en el período de entrenamiento genérico con respecto al período de transición, para recuperarse y terminar alcanzando, en el período de competición, valores similares a los observados en el período de transición. En natación, el aumento del porcentaje graso favorece la flotabilidad y el deslizamiento del cuerpo sobre el agua, beneficiando la hidrodinámica por reducción del área de contacto de la superficie corporal y del gasto metabólico de traslación; por otro lado, actúa en la economía de flotación, siendo su importancia inversamente proporcional a las distancias recorrida (**Siders et al, 1993**). En mujeres nadadoras de élite, de nivel internacional, el porcentaje de grasa corporal medio oscila de $12,1$ a $19,7 \%$ (**Cabañas & Esparza, 2009**), lo que está en consonancia con los porcentajes de grasa observados en nuestro estudio. Desde el punto de vista del somatotipo las nadadoras son, fundamentalmente, endo-mesomorfas (**Avlonitou et al, 1997**).

El porcentaje de grasa corporal en nuestras piragüistas para el conjunto de la temporada es $17,2 \pm 2,2$ %, fluctuando desde un mínimo de 16,2 % (en el período de competición) hasta un máximo de 18,7 % (en el período de transición). El análisis transversal revela que este grupo, comparado con el resto, mantiene los niveles más altos de grasa hasta el período de entrenamiento específico. A partir de este momento, le toma el relevo el grupo de nadadoras, para pasar las piragüistas al segundo lugar en el período de competición. El estudio longitudinal demuestra que las piragüistas experimentan una disminución del porcentaje de grasa desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico para mantenerse así hasta el período de competición incluido, siendo el único grupo deportivo que al final de la temporada (período de competición) tiene menor porcentaje de grasa que al inicio (período de transición) con lo cual el peso ganado por este grupo, al llegar al período de competición, corresponde a masa muscular. En mujeres piragüistas de élite, de nivel internacional, el porcentaje de grasa corporal medio oscila de 13 a 21,1 % (**Cabañas & Esparza, 2009**), lo que está en consonancia con los porcentajes de grasa observados en nuestro estudio. El somatotipo medio de las piragüistas es endo-mesomorfo, siendo la endomorfia el componente más importante en la modalidad de canoa, al contribuir a mantener el equilibrio sobre la embarcación (**Hebbleinck et al, 1980**). En piragüismo existe un claro dimorfismo sexual, de manera que los factores antropométricos que expresan fuerza y potencia son más determinantes en hombres, mientras que en mujeres, el metabolismo

anaeróbico es el factor más importante para el éxito deportivo en detrimento de los parámetros antropométricos (**Steinacker, 1993; Slater et al, 2005**).

El porcentaje de grasa de nuestras triatletas para el conjunto de la temporada es $15,1 \pm 1,6$ %, fluctuando desde un mínimo de 14,2 % (en el período de entrenamiento genérico) hasta un máximo de 16 % (en el período de competición). En el período de transición, el porcentaje de grasa en triatletas es mayor que el porcentaje de grasa en atletas y menor que el porcentaje de grasa en nadadoras y piragüistas, siendo significativa la diferencia con respecto a todos ellos. En el período de entrenamiento genérico, las triatletas presentan el porcentaje de grasa más bajo de toda la temporada, al comparar con el resto de grupos. A partir de este momento el porcentaje de grasa en triatletas aumenta, para alcanzar en el período de competición porcentajes superiores a los del período de transición. El estudio longitudinal del porcentaje de grasa en triatletas confirma su disminución en el período de entrenamiento genérico con respecto al período de transición, y su recuperación a lo largo del período de entrenamiento específico para alcanzar de nuevo, en el período de competición, niveles similares a los del período de transición. Al igual que sucede con el peso y el IMC, las variaciones del porcentaje de grasa en triatletas muestran un estrecho paralelismo con los cambios que experimenta el porcentaje de grasa en nadadoras a lo largo de la temporada. En mujeres triatletas de élite, de nivel internacional, el porcentaje de grasa corporal medio es 16,5 % (**Cabañas & Esparza, 2009**), lo que está en consonancia con los porcentajes de grasa observados en nuestro

estudio. El triatlón es un deporte muy paradójico, pues mientras un porcentaje de grasa elevado es una ventaja para flotar durante la prueba de natación, este afecta negativamente a la carrera en las pruebas de ciclismo y atletismo, lo que debe contrarrestarse con el aumento de masa muscular. **(Leake & Carter, 1991)**. En general, el morfotipo ha evolucionado hacia un triatleta con menor endomorfia y porcentaje de grasa, lo que ha permitido reducir el papel de estos factores como limitantes del rendimiento en las modalidades de carrera y ciclismo. La mujer triatleta se caracteriza por presentar un aumento de pliegues cutáneos (especialmente en la pierna), porcentaje de grasa y mesomorfia, resultando en un somatotipo medio mesomorfo balanceado (similar a nadadoras) pero con menor mesomorfia y más ectomorfia (similar a corredoras).

El porcentaje de grasa medio de nuestras atletas para el conjunto de la temporada es $14,7 \pm 1,7 \%$, fluctuando desde un mínimo de 14% (en el período de competición) hasta un máximo de $15,7 \%$ (en el período de transición). El estudio transversal revela que este grupo presenta el porcentaje de grasa más bajo de todos los grupos, en los períodos de transición, entrenamiento específico y competición. De forma excepcional, en el período de entrenamiento genérico, el porcentaje de grasa en atletas es más alto que el porcentaje en triatletas. El análisis longitudinal no muestra variación alguna del porcentaje de grasa corporal en atletas a lo largo de la temporada. Los porcentajes de se mantienen estables sin diferencias entre los diferentes períodos. Esto está en consonancia con el menor nivel deportivo de este grupo

y las menores cargas de entrenamiento aplicadas, lo que a su vez refleja un nivel de exigencia metabólica más bajo comparado con el resto de grupos y que, en ausencia de desequilibrios energéticos importantes, permite mantener estable el porcentaje de grasa a lo largo de la temporada.

En mujeres atletas de élite de nivel internacional, el porcentaje de grasa corporal medio oscila de 12,2 a 15 % (**Cabañas & Esparza, 2009**), lo que está en consonancia con los porcentajes de grasa observados en nuestro estudio. El somatotipo más frecuente en atletismo es endo-mesomórfico y la transición de somatipos, desde mesomorfia a ectomorfia, se produce desde las pruebas de velocidad (400 m) hasta las de mediofondo (800 m). En el atletismo en general, y en ciertas modalidades en particular, exige un estricto control y ajuste continuo del porcentaje graso, cuya importancia aumenta a medida que se alargan las distancias de carrera y llegando a ser incluso más importante que el control de peso corporal. El bajo porcentaje de grasa en atletismo es fruto de los programas de entrenamiento que, en general, implican una elevada exigencia metabólica en relación con los esfuerzos realizados (**Hergenroeder & Klish, 1990**). El exceso de masa grasa es un peso no útil que soporta el atleta durante la fase de desplazamiento horizontal de carrera y que afecta negativamente a su rendimiento de forma directamente proporcional al aumento de las distancias recorridas. No obstante, la relación entre porcentaje graso y rendimiento deportivo no es lineal, puesto que pequeñas reducciones de porcentaje graso aumentan considerablemente el rendimiento deportivo en este deporte (**Malina, 2007**). El peso extra en

atletismo, incrementa el gasto metabólico durante períodos de ejercicio submáximo, originando un descenso del $\text{VO}_2\text{máx}$, confirmándose por tanto, que la diferencia de rendimiento de atletas de distinto género es consecuencia del depósito y, sobre todo, de la distribución de tejido adiposo y no tanto del somatotipo (**Knechtle, 2014**). Existe cierto dimorfismo sexual cuando consideramos las mujeres atletas en conjunto, de manera que estas tienen mayor talla, masa muscular y ectomorfia, al tiempo que menor masa grasa, cuando las comparamos con la población de referencia para su edad y sexo. Las diferencias antropométricas entre hombres y mujeres, conllevan la necesidad de establecer programas de entrenamiento diferentes en función del género. En mujeres atletas, el peso y la masa grasa, entre otras variables antropométricas, son responsables del rendimiento deportivo. En atletas juveniles se observan diferencias muy significativas entre velocistas y corredoras de media distancia, basadas en el menor porcentaje de grasa y mayor masa muscular de las primeras (**Johnson et al, 1989; Stanforth et al, 2014**).

En nuestro estudio, las variaciones del peso corporal a lo largo de la temporada, no contribuyen a la aparición de alteraciones menstruales en ninguno de los grupos, si bien cabe destacar la relación directa entre el peso corporal y la duración del sangrado menstrual en atletas, en todos los períodos ($r = 0,74$ a $0,75$; $p < 0,05$). En triatletas, por el contrario, el peso correlaciona inversamente con la duración del sangrado en el período de transición ($r = -0,51$; $p < 0,05$). El peso corporal medio de nuestras deportistas, sin diferenciar por grupos, es de $60,4 \pm 0,8$ kg en el período de transición y de

60,6±1,1 kg en el período de competición. Estos pesos son mucho más altos que el peso “crítico” (48,5±0,5 kg) propuesto por *Frisch & Revelle (1971)* y ligeramente más altos que los reportados por el estudio de *Canda et al (2013)*, que informa de un peso corporal medio de 59,3±0,3 kg en deportistas españolas de élite. En general, el aumento de las cargas de entrenamiento a lo largo de la temporada afecta a la composición corporal de las deportistas, pero no al peso corporal absoluto. Esto se debe al aumento de masa muscular que, habitualmente, acompaña a las pérdidas de grasa y que compensa los desequilibrios ponderales en respuesta a los programas de entrenamiento (*Canda, 2012*).

La delgadez (asociada o no al rendimiento deportivo), el excesivo control del peso o los hábitos alimentarios inadecuados, pueden ser causa de aportes nutricionales insuficientes y de hipogonadismo hipogonadotrofo. La tendencia a conseguir el peso más bajo, o considerar incompatible con el éxito deportivo toda presencia de tejido adiposo, puede inducir comportamientos alimentarios peligrosos, restrictivos o electivos, especialmente en deportistas adolescentes. Esta selectividad en la elección de alimentos puede desembocar en importantes desequilibrios nutricionales. Otras veces, por desconocimiento, se producen déficits energéticos involuntarios que no llegan a compensar el gasto energético sufrido, pudiendo atribuirse la amenorrea, en estos casos, a la excesiva selectividad alimentaria sin que se produzcan pérdidas de peso anormales. Las deportistas que buscan un control de peso a base de restricción calórica presentan a menudo carencias

o desequilibrios de micro y macro nutrientes esenciales como AGPI, Zn, Ca, Mg, Cu o determinadas vitaminas. Estos desequilibrios alimentarios tienen, al mismo tiempo, un impacto considerable sobre el ciclo menstrual, la fertilidad y el rendimiento deportivo. Las deportistas amenorreicas hacen una elección de alimentos muy diferente, con consecuencias sobre la función reproductora por afectación del eje HPO (*Deuster et al, 1986*). En general, una alimentación baja en grasas asociada a entrenamiento físico regular, no aporta energía suficiente para mantener la integridad de la función reproductora a la vez que un rendimiento deportivo satisfactorio. Cuando la ingesta de lípidos es inferior al 20% de las calorías totales de la dieta, se ve comprometida la secreción de estrógenos y Gn (*Laughlin & Yen, 1996*), no siendo los lípidos en general, sino los AGPI en especial, quienes participan en la esteroidogénesis y regulación de los mecanismos reproductores.

Al igual que sucede con el peso, las variaciones del IMC de nuestras deportistas tampoco contribuyen a la aparición de alteraciones menstruales en ninguno de los grupos. Únicamente observamos una relación directa significativa entre IMC vs DUSAN, durante el período de transición en piragüistas ($r= 0,53$; $p<0,05$) y atletas ($r= 0,83$; $p<0,05$). El índice de masa corporal (IMC) medio de nuestras deportistas, sin diferenciar por grupos, es $21,0\pm0,2$ kg/m² en el período de transición y de $21,2\pm0,2$ kg/m² en el período de competición. En general, el IMC de las mujeres deportistas españolas de alto nivel se encuentra en percentiles medios y medios-bajos, siendo su valor medio del $21,4$ kg/m², con un mínimo del $16,0$ kg/m² (gimnasia artística) y un

máximo del 33,2 kg/m² (rugby) (**Canda, 2012**). Clásicamente se considera que, por debajo de un índice de masa corporal (IMC) del 18 kg/m², el mantenimiento de la ovulación normal y la fertilidad se ven comprometidos. En la actualidad, se sabe que estos mínimos son variables para cada mujer y que la influencia del equilibrio nutricional supera ampliamente el impacto negativo de la delgadez. No existe un IMC mínimo concreto por debajo del cual se vea perturbada la ovulación, pues mujeres con «delgadez constitucional» tienen ciclos menstruales normales.

La aplicación del índice de masa corporal (IMC) no es útil en el deporte de competición, ya que no permite diferenciar la fracción de peso que corresponde a cada uno de los componentes corporales principales (grasa y músculo). En el ámbito del deporte, muchos casos de sobrepeso catalogados a partir del IMC, lo son a expensas de una mayor hipertrofia muscular. Así pues, el sobrepeso en deportistas se debe, con frecuencia, a una mayor muscularidad, sin embargo es difícil alcanzar un IMC > 30 sin que se produzca un aumento del componente graso al mismo tiempo.

A diferencia de lo que ha sucedido con el peso y con el IMC, las variaciones del porcentaje de grasa corporal si contribuyen a la aparición de alteraciones menstruales en nuestras deportistas. Según **Frisch & McArthur (1974)**, se necesita un porcentaje de grasa corporal fijo del 17%, considerado como “porcentaje crítico mínimo”, necesario para la aparición de las primeras menstruaciones, así como un 22% para restablecer el ciclo menstrual tras un período de amenorrea secundaria. Al parecer, porcentajes

de grasa inferiores producen alteraciones hormonales y metabólicas que pueden afectar negativamente a la ovulación. El porcentaje de grasa corporal medio de nuestras deportistas (sin diferenciar por grupos), es del $16,6 \pm 0,3$ % en el período de transición y de $16,6 \pm 0,6$ % en el período de competición. Estos porcentajes se encuentran próximos al límite de grasa crítica propuesto por **Frisch & McArthur (1974)** y por debajo de los porcentajes del estudio de **Canda et al (2013)**, que informa de un porcentaje de grasa corporal medio de $18,1 \pm 0,1$ %, en deportistas españolas de élite. En nuestro estudio, confirmamos la relación inversa entre la masa grasa corporal y la aparición de alteraciones menstruales, para el conjunto de deportistas, en el período de transición (1º_TRANS), de manera que los bajos porcentajes de grasa en este período ($16,6 \pm 0,3$ %) predisponen significativamente ($p < 0,05$) a la aparición de amenorrea, si bien la probabilidad de que se presente es tan solo del 37,5% vs el 62,5% de que no lo haga, sin observarse diferencias en cuanto a la mayor o menor predisposición por el hecho de pertenecer a uno u otro grupo. En el resto de períodos, el porcentaje de grasa no contribuye a explicar la aparición de alteraciones menstruales en ninguno de los grupos. En nadadoras, confirmamos la relación directa significativa entre el porcentaje de grasa corporal y la duración del sangrado durante los períodos de entrenamiento específico ($r = 0,49$; $p < 0,01$) y competición ($r = 0,70$; $p < 0,01$). Por el contrario, en triatletas, confirmamos la relación inversa significativa entre el porcentaje de grasa corporal y la duración del sangrado durante los períodos de entrenamiento específico ($r = -0,68$; $p < 0,01$) y competición ($r = -0,70$; $p < 0,01$).

A la luz de los conocimientos actuales, se sabe que el porcentaje mínimo de grasa propuesto por **Frisch & McArthur (1974)** es muy variable de una mujer a otra y que, en realidad, se encuentra más próximo al 12 – 13 % que al 17 – 22 % propuesto originalmente, pues mujeres con porcentajes inferiores al 17% tienen ciclos menstruales regulares y, por el contrario, deportistas con porcentajes por encima del 17%, se encuentran en situación de amenorrea. Así, el estudio de **Sanborn et al (1987)** con 42 atletas de resistencia (21 eumenorreicas y 20 amenorreicas), confirma este criterio al no encontrar diferencias significativas en el porcentaje de grasa corporal que presentan uno y otro grupo de corredoras ($18,0 \pm 0,8$ % eumenorreicas vs $17,4 \pm 1,1$ % amenorreicas). En principio, según la teoría de Frisch & McArthur, las deportistas más delgadas son más vulnerables de cara a sufrir alteraciones de la función ovárica, sin embargo, los bajos porcentajes de grasa corporal no se acompañan necesariamente de irregularidades menstruales, como así lo confirma la presencia de actividad ovárica cíclica en mujeres con delgadez constitucional (**Sanborn et al, 1987**). En general, los porcentajes de grasa corporal en mujeres deportistas españolas de categoría nacional y/o internacional, se concentran alrededor de valores medios-bajos, con un porcentaje medio de grasa del 18 %, que fluctúa desde un mínimo del 4,5 % (gimnasia artística) hasta un máximo del 38,4 % (rugby) (**Canda, 2012**). Al clasificar los porcentajes de grasa en sus correspondientes percentiles, nadadoras y piragüistas se encuentran en el percentil medio, triatletas en el percentil bajo y atletas, según la modalidad, en percentiles muy bajos

(maratón), bajos (medio fondo, marcha, velocidad 400 m) o medios-bajos (velocidad 100/200 m).

La inhibición de la función reproductora ligada a déficit energético depende más de la importancia del déficit energético diario que de la pérdida de grasa propiamente dicha. En otras palabras; la disponibilidad inmediata de sustratos energéticos influye mucho más sobre la función reproductora que el estado de las reservas energéticas, de manera que la inadecuación entre los aportes alimentarios y el gasto calórico ligados al ejercicio se traduce en alteraciones de la función ovárica según un *continuum* reversible paralelo a la importancia del déficit energético, que oscila desde los ciclos ovulatorios a la amenorrea, pasando por estados intermedios de insuficiencia lútea y ciclos anovulatorios (**Warren, 1980; Loucks, 2000**). **De Souza et al (2007)**, hablan de la relación “dosis-dependiente” entre los índices de equilibrio energético y los diferentes grados clínicos de disfunción ovárica (insuficiencia lútea, anovulación y amenorrea), siendo extrapolables estos resultados al conjunto de mujeres deportistas y no solamente al alto nivel. Este estudio destacó la estrecha relación entre el estado metabólico y la función reproductora al mostrar que los cambios, incluso sutiles, de la disponibilidad energética pueden afectar al eje HPO, retardando la maduración folicular y comprometiendo la fase lútea. Según **Constantini & Warren (1995)**, los deportes en los que no se necesita un bajo nivel de grasa corporal, las alteraciones menstruales no guardan relación con los desequilibrios del balance energético sino con la presencia del SOP, independientemente del

tipo de práctica deportiva. En nuestro estudio, no hemos tenido oportunidad de profundizar en el diagnóstico de esta patología ovárica y, por tanto, no confirmamos ni desmentimos esta posibilidad.

E. Perfiles Hormonales

En nadadoras, los niveles de leptina fluctúan desde un mínimo de 4,8 ng/mL (período de entrenamiento genérico) hasta un máximo de 8 ng/mL (período de entrenamiento específico). Estos niveles experimentan una disminución desde el período de transición hasta el período de entrenamiento genérico, momento a partir del cual aumentan de nuevo para alcanzar en el período de entrenamiento específico, valores significativamente superiores ($p < 0,05$) a los registrados en el período de transición y mantenerse así hasta el período de competición incluido, de manera que los valores en este período también son significativamente más altos ($p < 0,05$) que los registrados inicialmente en el período de transición.

En piragüistas, los niveles de leptina fluctúan desde un mínimo de 6,4 ng/mL (período de competición) hasta un máximo de 11,2 ng/mL (período de transición). Estas cifras de leptina son las más altas del período de transición, siendo la diferencia significativa ($p < 0,05$) al comparar con el resto de grupos. Esto se debe al mayor porcentaje de grasa corporal que presentan las piragüistas en este período con respecto al resto de grupos, siendo la diferencia significativa solamente al comparar con triatletas y atletas ($p < 0,05$). En este grupo, los niveles de leptina experimentan un marcado

descenso a lo largo de la temporada de manera que al llegar al período de competición son significativamente más bajos ($p<0,05$) comparado con el período de transición. La disminución de los niveles de leptina que se produce en las piragüistas al llegar al período de competición, correlaciona con la disminución del porcentaje de grasa que se produce al final de la temporada, única y exclusivamente en este grupo deportivo y no en el resto, siendo significativa la diferencia ($p<0,05$) con respecto al período de transición.

En triatletas, los niveles de leptina fluctúan, a lo largo de la temporada, desde un mínimo de 1,7 ng/mL (período de entrenamiento específico) hasta un máximo de 7 ng/mL (período de transición). Estos niveles disminuyen significativamente desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico ($p<0,05$), momento en el cual alcanzan los niveles más bajos registrados para el conjunto de deportistas. A continuación, aumentan de nuevo en el período de competición pero sin llegar a alcanzar los niveles del período de transición.

En atletas, los niveles de leptina fluctúan, a lo largo de la temporada, desde un mínimo de 4,2 ng/mL (mantenido durante los períodos de entrenamiento genérico, específico y competición) hasta un máximo de 5,3 ng/mL (período de transición). Estos niveles se mantienen prácticamente estables de principio a fin de la temporada. En el período de transición son discretamente más altos y a partir de este momento disminuyen ligeramente para mantenerse así en todos los períodos que siguen a continuación.

Para el conjunto de los 4 grupos, los niveles de leptina disminuyen significativamente a medida que aumenta la intensidad del entrenamiento ($p < 0,05$), cumpliéndose esto para el ejercicio practicado a intensidades iguales o superiores a ZOE_2 (intensidad media). Al considerar cada grupo deportivo en particular, se pierde la relación que mantienen los niveles de leptina con la intensidad del entrenamiento. Asimismo, para el conjunto de los 4 grupos, la variación de los niveles de leptina en el período de transición (1°_TRANS) correlaciona inversamente, y de forma significativa ($p < 0,05$), con la presencia de amenorrea, de manera que la probabilidad de que se produzca el trastorno es del 33,3% vs un 66,7% de que no se produzca, y sin que sin que el hecho de pertenecer específicamente a uno u otro grupo, predisponga más o menos a su aparición.

La concentración plasmática media de leptina en mujeres en edad reproductiva es $8,8 \pm 0,7$ ng/mL ($X \pm EEM$) (**Lawson et al, 2012**) y según **Loucks et al (1998)**, el ejercicio que implica un elevado gasto energético no compensado y genera desequilibrio energético, produce alteraciones menstruales relacionadas con el descenso de estos niveles. Las variaciones de leptina en respuesta al ejercicio, permiten explicar la aparición de amenorrea y la alteración de ciertas hormonas (p.ej. GH, E2, testosterona, cortisol), que a su vez influyen sobre los niveles plasmáticos de leptina (**Johnson et al, 1997; Kjaer et al, 1986; Kraemer et al, 1992, 1995, 1998, 2001 y 2002; Callies et al, 2001**).

Hilton & Loucks (2000) demuestran que el principal responsable de la disminución de leptina y de la pérdida de su ritmo nictameral, es la disponibilidad energética y no el estrés ligado al ejercicio. Este efecto negativo del ejercicio sobre la leptinemia no se produce si el aumento del gasto energético en relación con el esfuerzo, se compensa con aportes alimentarios. El equilibrio energético tanto en mujeres sedentarias como deportistas, mantiene el ritmo nictameral de leptina de manera que, a igualdad de disponibilidad energética, el estrés del ejercicio no disminuye ni la cantidad media ni la amplitud de las variaciones circadianas de leptina en ninguno de los grupos. Por el contrario, el déficit energético disminuye más de un 78% la concentración media de leptina y la amplitud de las variaciones, en ambos grupos. En el caso de nuestras nadadoras, el aumento de leptina que se observa al final de la temporada parece reflejar un balance energético equilibrado en relación con los aportes calóricos necesarios para compensar el gasto por actividad en este grupo deportivo concreto. No obstante, hay que considerar que aunque existe correlación positiva LEP vs GRAS en este período, esta no llega al nivel de la significación estadística.

Gomez-Merino et al. (2004) también demuestran que el ejercicio prolongado y el entrenamiento intenso que negativiza el balance energético, se acompaña de disminución de los niveles de leptina. Según estos autores, en situaciones de déficit energético, los adipocitos secretan menos leptina, y este es el principal detonante de la disminución de los pulsos de GnRH que a su vez conlleva el freno del eje gonadotropo y el aumento de la predisposición a

padecer alteraciones menstruales. **Weit et al (2004)** fueron los primeros en demostrar el papel de la leptina como mediador directo de la secreción de GnRH, al confirmar que el tratamiento con leptina humana recombinante restaura la función ovárica en mujeres con AHF de origen nutricional por bajo peso o actividad física intensa. La recuperación de los niveles de LH, E2 e IGF-1 bajo el tratamiento con leptina, demuestra el papel de esta hormona como principal mediador en las adaptaciones que se producen en respuesta a la privación de energía.

En las pacientes con AHF el descenso de los niveles de leptina se relaciona con la disminución del porcentaje de grasa corporal (**Hebebrand et al, 1997**). Asimismo la presencia de hipercortisolemia, aún moderada, puede explicar la reducción del nivel de leptina que se observa en estas mujeres. Con la recuperación del equilibrio energético/nutricional aumentan los niveles de leptina, pero sin llegar a normalizarse por completo hasta recuperar el peso perdido (**Mantzoros et al, 1995; Casanueva et al, 1997**). Esta recuperación puede dilatarse un largo período de tiempo tras la mejoría clínica de la paciente (**Heberbrand et al, 1997**) y es posible, que la recuperación incompleta de los niveles de leptina después de la rehabilitación nutricional, represente un tipo de respuesta concreta al balance energético positivo, pues la leptina responde dinámicamente a las variaciones de energía disponible (**Caro et al, 1996**).

Los niveles plasmáticos de leptina varían en relación con los cambios antropométricos que se producen en mujeres deportistas de alto nivel a lo

largo de la temporada. Para el conjunto de los 4 grupos encontramos que leptina correlaciona directamente con el peso corporal en el período de transición ($r= 0,25$; $p<0,05$), entrenamiento genérico ($r= 0,42$; $p<0,01$), entrenamiento específico ($r= 0,59$; $p<0,01$) y competición ($r= 0,60$; $p<0,01$); es decir, en todos los períodos, siendo más fuerte la correlación a medida que avanza la temporada y nos acercamos al final de la misma. Al estudiar cada grupo en particular confirmamos esta correlación directa significativa en nadadoras, durante el período de competición ($r= 0,53$; $p<0,05$). En piragüistas, al contrario que en nadadoras, se produce una correlación inversa significativa en el período de entrenamiento genérico ($r= - 0,79$; $p<0,01$).

Al igual que ha sucedido con el peso, encontramos que para el conjunto de los 4 grupos, leptina correlaciona directamente con el IMC en el período de transición ($r= 0,36$; $p<0,01$), entrenamiento genérico ($r= 0,59$; $p<0,01$), entrenamiento específico ($r= 0,40$; $p<0,01$) y competición ($r= 0,47$; $p<0,01$); es decir, en todos los períodos, siendo más fuerte la correlación en el período de entrenamiento genérico. Al estudiar cada grupo en particular confirmamos que esta correlación directa se mantiene en el grupo de nadadoras durante los períodos de entrenamiento genérico ($r= 0,46$; $p<0,01$) y competición ($r= 0,83$; $p<0,01$), y en el grupo de triatletas durante el período de entrenamiento genérico ($r= 0,62$; $p<0,01$).

Según *Laughlin & Yen (1997)*, la secreción de leptina está controlada por el balance energético y la cantidad de tejido adiposo; o dicho de otra forma, los niveles de leptina son directamente proporcionales a la cantidad de masa grasa y a los aportes calóricos. De acuerdo con esto, encontramos que para el conjunto de los 4 grupos, LEP correlaciona directamente con el porcentaje de grasa en el período de transición ($r= 0,41$; $p<0,01$), entrenamiento genérico ($r= 0,50$; $p<0,01$), entrenamiento específico ($r= 0,44$; $p<0,01$) y competición ($r= 0,57$; $p<0,01$); es decir, en todos los períodos, acentuándose dicha correlación a medida que nos acercamos al final de la temporada. Al estudiar cada grupo en particular, encontramos que los niveles de leptina en nadadoras, varían en relación con los cambios que experimenta el porcentaje de grasa a lo largo de la temporada. Así, los niveles de leptina en este grupo, disminuyen en el período de entrenamiento genérico, coincidiendo con la disminución del porcentaje de grasa y, del mismo modo, se recuperan e incluso aumentan paralelamente al incremento del porcentaje de grasa que se produce durante los períodos de entrenamiento específico y competición. No obstante, esta correlación no es significativa desde el punto de vista estadístico, en ninguno de los períodos.

En piragüistas, los niveles de leptina correlacionan significativamente ($r= 0,89$, $p<0,05$) con el porcentaje de grasa en el período de transición. Asimismo, la disminución de leptina que se produce en piragüistas durante el período de competición, coincide con la disminución del porcentaje de grasa en

este mismo período, sin que la correlación observada sea significativa estadísticamente.

En triatletas, los niveles de leptina disminuyen drásticamente desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico ($p < 0,05$), correlacionando este descenso con el porcentaje graso, solo en el período de entrenamiento genérico ($r = 0,69$; $p < 0,01$), sin que la disminución de leptina correlacione con el porcentaje de grasa medido en los períodos de entrenamiento específico y competición. Es decir; se produce una disociación entre los niveles de leptina y el porcentaje de grasa, de manera que la leptina disminuye independientemente de no producirse cambios significativos en el porcentaje de grasa corporal de estas deportistas.

El descenso de leptina en triatletas llega hasta 1,7 ng/mL, en el período de entrenamiento específico, confirmándose esta concentración como la más baja observada en la temporada para el conjunto de grupos, sin que este descenso tan acusado correlacione con el aumento de la incidencia de alteraciones menstruales. Este hallazgo está en absoluta sintonía con las observaciones de **Corr et al (2011)**, que sostienen que la disminución de la concentración de leptina, en si misma, no es responsable de las alteraciones menstruales que se producen en mujeres deportistas, si bien observan que la AHF observada en deportistas se asocia con bajo porcentaje graso y disminución de los niveles plasmáticos de leptina, lo que está en consonancia con los resultados de estudios previos (**Tataranni et al, 1997; Thong et al,**

1999 y 2000). *Matkovic et al, (1997)* postulan la existencia de un umbral de leptina crítico (2,57 ng/mL) por debajo del cual se ve inhibida la función reproductora, si bien nosotros no apoyamos esta hipótesis, al igual que *Corr et al (2011)*, pues muchas mujeres con AHF tienen niveles de leptina superiores a este umbral mínimo, lo que indica la existencia de un amplio rango de concentraciones asociadas con la aparición de AHF en deportistas, sin que el valor de leptina en cuestión tenga que ser necesariamente superior a 2,57 ng/mL para evitar la aparición del trastorno. Por otro lado, no hay que olvidar las interacciones que mantiene la leptina con otras hormonas implicadas en las respuestas de estrés, el balance energético y el control reproductor (PRL, IGF-1, E2, cortisol), pues esto seguramente condiciona el hecho de que no se vea favorecida la aparición de alteraciones menstruales por el mero hecho de tener niveles de leptina muy bajos, como sucede en el caso de nuestras triatletas (1,7 ng/mL).

Finalmente, comprobamos que los niveles de leptina en atletas se mantienen estables a lo largo de la temporada, coincidiendo con la conservación del mismo porcentaje de grasa desde el período de transición hasta el período de competición. Es destacable la intensa correlación positiva LEP vs GRAS en atletas, durante el período de transición ($r=0,87$; $p<0,01$).

La variación de los niveles plasmáticos de leptina en mujeres con AHF (42 ± 19 %), desde el nadir matinal hasta el pico nocturno, no difiere de la observada en mujeres con ciclos normales (54 ± 7 %); no obstante, el nivel medio de leptina de 24 hs en mujeres con AHF ($7 \pm 1,5$ ng/mL), es menor que

el registrado en mujeres con ciclos normales ($10,1 \pm 1,3$ ng/mL) y se correlaciona de forma inequívoca con el porcentaje de grasa corporal (**Laughlin et al, 1998**). Esta diferencia en los niveles de leptina se explica por el menor porcentaje de grasa corporal que tienen las pacientes con AHF comparadas con eumenorreicas. Asimismo, en las mujeres con AHF asociada al ejercicio y una reserva grasa disminuía, el nivel de leptina está muy reducido. Además, el ritmo diurno de la leptina está abolido en mujeres con AHF, pero permanece indemne en deportistas eumenorreicas (**Laughlin & Yen, 1997**). En cualquier caso, el porcentaje de grasa corporal no permite explicar por completo el bajo nivel de leptina en ambos grupos ni la ausencia de ritmo diurno en el grupo de amenorreicas. De acuerdo con **Caro et al (1996)**, la falta de correlación LEP vs GRAS observada en los distintos grupos, en varios períodos de la temporada, refleja la regulación de leptina con independencia de los depósitos grasos del organismo, de manera que la variación del porcentaje de grasa no permite justificar por completo los niveles de esta hormona, apuntando esto hacia otros factores responsables como son el grado de exigencia metabólica de los esfuerzos realizados (intensidad del ejercicio) o la variación de los niveles plasmáticos de otras hormonas. Un cuerpo de evidencias, cada vez más creciente, sustenta el concepto de que la leptina está regulada de forma aguda a través del balance energético, independientemente de los depósitos grasos del organismo (**Caro et al, 1996**). Nosotros compartimos esta idea y pensamos que, además de la reserva de grasa corporal, las interacciones de la leptina con el resto de las

hormonas analizadas aporta información relevante acerca de los mecanismos que regulan el estado nutricional y la integridad reproductora en mujeres deportistas.

Para el conjunto de los 4 grupos no encontramos correlaciones significativas LEP vs PRL, pero al estudiar cada grupo en particular, encontramos una correlación negativa en triatletas durante el período de entrenamiento genérico ($r = -0,73$, $p < 0,01$).

Para el conjunto de los 4 grupos no encontramos correlaciones significativas LEP vs GH, pero al estudiar cada grupo en particular, encontramos una correlación positiva en atletas durante el período de entrenamiento competición ($r = 0,76$, $p < 0,01$).

Para el conjunto de los 4 grupos no encontramos correlaciones significativas LEP vs IGF-1, pero al estudiar cada grupo en particular, encontramos correlaciones negativas durante el periodo de competición en piragüistas ($r = -0,72$, $p < 0,05$) y triatletas ($r = -0,56$; $p < 0,05$). Asimismo, encontramos una correlación positiva en triatletas, durante el período de entrenamiento genérico ($r = 0,71$; $p < 0,01$).

No encontramos correlaciones significativas LEP vs LH para el conjunto de los 4 grupos, ni tampoco al estudiar cada grupo deportivo en particular.

Para el conjunto de los 4 grupos encontramos una correlación positiva LEP vs E2 en el período de transición ($r = 0,33$; $p < 0,01$), que se vuelve negativa

en los períodos de entrenamiento específico ($r = -0,26$; $p < 0,05$) y competición ($r = -0,31$; $p < 0,05$). Al estudiar cada grupo deportivo en particular encontramos una correlación negativa en piragüistas, durante el período de competición ($r = -0,75$; $p < 0,05$) y una correlación positiva en triatletas, durante el período de transición ($r = 0,56$; $p < 0,01$). A pesar del conocido efecto estimulante de los estrógenos, sobre la secreción de leptina (**Shimizu et al, 199**; **Elbers et al, 1997**), en nuestro estudio únicamente observamos una correlación positiva LEP vs E2, en el período de transición, para el conjunto de los 4 grupos ($r = 0,33$; $p < 0,01$) y triatletas ($r = 0,56$; $p < 0,05$).

Para el conjunto de los 4 grupos, observamos una correlación directa entre LEP vs CORT en el período de transición ($r = 0,26$; $p < 0,05$), que al considerar cada grupo en particular, se mantiene en triatletas, durante los períodos de entrenamiento genérico ($r = 0,46$; $p < 0,05$) y competición ($r = 0,68$; $p < 0,05$). En triatletas comprobamos que la fuerza de esta relación aumenta a medida que avanza la temporada. Esta correlación positiva entre leptina y cortisol, es un hallazgo compatible con la adaptación metabólica al déficit de energía y la regulación crónica de leptina (**Shimizu et al, 1997**), pues el aumento de los niveles de cortisol contribuye al aumento de los niveles de leptina y/o al aumento de su expresión adipocitaria (**Considine et al, 1997**; **Murakami et al, 1995**; **Wabitsch et al, 1996**).

Los niveles de PRL en nadadoras, tanto en el período de transición como en el período de competición, son los más bajos al compararlos con el

resto de grupos, aunque en todo momento a lo largo de la temporada, se encuentran en el rango de valores normales (mín. 10,2 ng/mL y máx. 14,3 ng/mL). Estos niveles, aumentan en el período de entrenamiento genérico con respecto a los valores del período de transición, para a continuación disminuir al llegar el período de competición terminando con valores más altos que en el período de transición.

Los valores de PRL en piragüistas se encuentran en rango de hiperprolactinemia moderada, de principio a fin de temporada, con un mínimo de 23,2 ng/mL (período de transición) y un máximo de 53,2 ng/mL (período de competición). Estos niveles, experimentan subidas y bajadas alternas de principio a fin de la temporada. Aumentan en el período de entrenamiento genérico, disminuyen en el período de entrenamiento específico y vuelven a subir, drásticamente, en el período de competición hasta duplicar los valores del período de transición. Al comparar con el resto de grupos, los niveles de PRL en piragüistas, son los más altos del período de transición y del período de competición.

La concentración media de PRL en triatletas fluctúa desde un mínimo de 15,9 ng/mL (período de transición) hasta un máximo de 26,3 ng/mL (período de entrenamiento específico). Estos niveles aumentan en el período de entrenamiento genérico y, a partir de este momento, se mantienen estables hasta el final de la temporada.

La concentración media de PRL en atletas fluctúa desde un mínimo de 16,2 ng/mL (período de transición) hasta un máximo de 25,2 ng/mL (período de entrenamiento genérico). Estos niveles aumentan en el período de entrenamiento genérico, para llegar al período de competición con niveles similares, tras una pequeña disminución experimentada en el período de entrenamiento específico.

Confirmamos la relación inversa entre los niveles de PRL y la aparición de alteraciones menstruales en los períodos de transición (1º_TRANS) y entrenamiento genérico (2º_GEN), de manera que el descenso de las cifras de PRL en estos períodos, predispone significativamente a su aparición ($p < 0,05$). En concreto, la probabilidad de que se presente el trastorno en 1º_TRANS es del 43,2% vs el 56,8% de que no lo haga y la probabilidad de que se presente en el 2º_GEN es del 44,4% vs el 55,6% de que no lo haga, sin que el hecho de pertenecer a uno u otro grupo favorezca más o menos la presentación del trastorno en ninguno de los períodos. Asimismo, en el resto de períodos, los niveles de PRL no correlacionan con la presencia de alteraciones menstruales en ninguno de los grupos.

En los 4 grupos deportivos, al llegar el período de competición los niveles de PRL son más altos que en el período de transición. Este aumento no sigue una relación lineal, pues experimenta fluctuaciones, con subidas y bajadas a lo largo de la temporada, en función del período considerado. En todos los grupos aumenta la PRL en el período de entrenamiento genérico,

para mantenerse así (triatletas) o disminuir (piragüistas, atletas) en el período de entrenamiento específico y a continuación, seguir manteniéndose (triatletas) o volver a subir de nuevo (atletas) en el período de competición. En nuestro caso, en consonancia con estudios previos, comprobamos que la variación de los niveles de PRL en respuesta al ejercicio es bastante inconsistente y difícil de generalizar, pues depende de múltiples factores al mismo tiempo, entre los que se incluyen: el nivel de estrés, la temperatura ambiente, el grado de hipoxia o la intensidad del ejercicio, entre otros (**Rojas Vega et al, 2012**).

El aumento de PRL actúa inhibiendo el generador hipotalámico de pulsos de GnRH y la liberación pulsátil de Gn y como consecuencia de ello se afecta la actividad del eje HPO. Esta afectación se manifiesta en forma de alteración menstrual cuya severidad está directamente relacionada con el grado de hiperprolactinemia (**Fritz & Speroff, 2011**). El rango de valores normales de PRL, en mujeres no embarazadas, es de 2 a 20 ng/mL (**Strauss & Barbieri, 2014**). En nuestras deportistas, confirmamos la presencia de normoprolactinemia (nadadoras), hiperprolactinemia leve (triatletas, atletas) e hiperprolactinemia moderada (piragüistas). La hiperprolactinemia leve (20-50 ng/mL) afecta a la secreción de P4 por el cuerpo lúteo produciendo un acortamiento de la fase lútea sin que la deportista objetive ninguna alteración menstrual aparente; la hiperprolactinemia moderada (50-100 ng/mL) produce oligomenorrea y la hiperprolactinemia severa (>100 ng/mL) produce amenorrea e hipogonadismo. No obstante, cualquier grado de

hiperprolactinemia a medio o largo plazo, puede contribuir negativamente a la fertilidad (**Loucks et al, 1989; Veldhuis et al, 1985**)

Según **Rickenlund (2004)**, en las deportistas amenorreicas en general, los niveles de PRL se encuentran disminuídos. Asimismo, la respuesta de PRL al ejercicio en estas mujeres también está disminuída, lo que se justifica por el descenso de E2 que acompaña al cuadro clínico y cuyo efecto fisiológico (a concentraciones normales) sobre la secreción de PRL, es estimulante. En nuestras deportistas, los niveles de PRL se mantienen en rango normal (nadadoras), aumentan ligeramente (triatletas, atletas) o moderadamente (piragüistas), sin que estos aumentos correlacionen con la aparición de alteraciones menstruales en ninguno de los grupos. Esto ratifica las observaciones de **Fox et al (1987)** y **Biller et al (1980)**, al confirmarse que la hiperprolactinemia observada en situaciones fisiológicas, como es el caso que nos ocupa (ejercicio), o en respuesta a causas fisiopatológicas, no interfiere con el *feed-back* hipófiso-ovárico o con las acciones ováricas de LH y FSH, no contribuyendo por lo tanto a la aparición de alteraciones menstruales en nuestras deportistas. Por otro lado, de acuerdo con **Rickenlund (2004)**, confirmamos que las deportistas que presentan los niveles más bajos de PRL – nadadoras – tienen mayor predisposición ($p<0,05$) a padecer amenorrea en la primera mitad de la temporada. De hecho, en este grupo es en el que se da la mayor prevalencia de amenorrea en el período de transición, coincidiendo con los niveles de PRL más bajos al comparar con el resto de grupos.

No encontramos correlaciones significativas entre PRL vs PECO para el conjunto de grupos, pero al analizar cada grupo en particular encontramos una correlación negativa en triatletas, durante el período de competición ($r = -0,61$; $p < 0,05$).

Asimismo, no encontramos correlaciones significativas entre PRL vs IMC para el conjunto de grupos, pero al igual que sucede con el peso, cuando analizamos cada grupo en particular confirmamos la existencia de una correlación negativa en triatletas, durante el período de entrenamiento genérico ($r = -0,72$; $p < 0,01$).

Por último, tampoco encontramos correlaciones significativas entre PRL vs GRAS para el conjunto de grupos, ni dentro de cada grupo en particular.

Para el conjunto de los 4 grupos PRL vs GH correlaciona inversamente en los períodos de entrenamiento específico ($r = -0,30$; $p < 0,05$) y competición ($r = -0,55$; $p < 0,01$). Al estudiar cada grupo deportivo en particular, esta correlación negativa se mantiene en nadadoras durante los períodos de transición ($r = -0,39$; $p < 0,05$) y competición ($r = -0,42$; $p < 0,05$).

Para el conjunto de los 4 grupos PRL vs IGF-1 correlaciona negativamente en los períodos de transición ($r = -0,59$; $p < 0,01$), entrenamiento genérico ($r = -0,44$; $p < 0,01$), entrenamiento específico ($r = -0,50$; $p < 0,01$) y competición ($r = -0,43$; $p < 0,01$). Al estudiar cada grupo deportivo en particular, se mantiene esta correlación negativa PRL vs IGF-1 en nadadoras,

durante el período de entrenamiento específico ($r = -0,66$; $p < 0,01$) y en triatletas durante los períodos de transición ($r = -0,60$; $p < 0,05$), entrenamiento genérico ($r = -0,68$; $p < 0,01$) y competición ($r = -0,57$; $p < 0,01$).

En nadadoras, PRL vs LH correlacionan positivamente en los períodos de entrenamiento genérico ($r = 0,54$; $p < 0,01$) y específico ($r = 0,53$; $p < 0,01$), pero al llegar al período de competición esta relación se invierte, volviéndose negativa ($r = -0,41$; $p < 0,05$). Asimismo, en piragüistas PRL vs LH correlacionan positivamente en el período de transición ($r = 0,58$; $p < 0,05$).

La secreción de PRL y LH se produce sincrónicamente en la fase lútea del ciclo, como consecuencia de un pequeño pico secretor de GnRH que induce la secreción de ambas hormonas al mismo tiempo (**Braund et al, 1984**). A concentraciones fisiológicas, la PRL sensibiliza la gónada al efecto estimulante de LH, contribuyendo a regular a la alza (“*up regulation*”) el número de receptores de LH en el ovario y fomentando, en consecuencia, la síntesis de esteroides ováricos. Se sabe, que algunas mujeres presentan cifras de PRL elevadas a mitad del ciclo y bajos niveles en la fase folicular del mismo (**Tyson & Friesen, 1973; Fujimoto et al, 1990; McNeilly & Chart, 1974; Franchimont et al, 1976; Tanner et al, 2011; Gordon et al, 1979**); no obstante, en nuestro estudio no hemos podido comprobar esta hecho dado que no tuvimos en cuenta el momento del ciclo menstrual en el cual efectuamos la toma de muestras. En el caso concreto de nuestras nadadoras, la correlación inversa de PRL vs LH, durante el período de competición,

coincide con el descenso de las cifras de PRL que a su vez correlaciona con el aumento de alteraciones menstruales en este grupo. Así, durante el período de competición se mantiene el mismo porcentaje de amenorrea detectado en el período de transición (27,3%) y por el contrario, aumenta el porcentaje de oligomenorrea hasta el 61,4%; es decir un 47,8% más con respecto al período de transición. Este hecho está en consonancia con los resultados del estudio de **Rickenlund (2004)**, que confirma la disminución de los niveles de PRL en deportistas amenorreicas. Asimismo, en este estudio se confirma la disminución de la respuesta de PRL al ejercicio en estas mujeres, lo que se justifica por el descenso de los niveles de E2, cuyo efecto fisiológico sobre la secreción de PRL es estimulante. En nuestras nadadoras, contrariamente a lo observado por Rickenlund, no se produce disminución de E2 coincidiendo con el aumento de PRL y el descenso de LH. Por el contrario, si se produce un aumento de E2 debido, probablemente, al aumento de la conversión periférica a partir de andrógenos en el tejido adiposo, ya que en este período confirmamos el aumento tanto del porcentaje de grasa corporal como de los niveles de testosterona en este grupo.

En la mayoría de los estudios se confirma que la hiperprolactinemia suprime la secreción pulsátil de LH por disminución de la amplitud y frecuencia de los pulsos (**Winters & Troen, 1984; Saunderson et al, 1984; Klibanski et al, 1984**). La secreción pulsátil de gonadotropinas depende del generador hipotalámico de pulsos de GnRH sobre el cual la PRL tiene un efecto inhibitorio directo al actuar sobre receptores de PRL expresados en estas

neuronas (*Grattan et al, 2007*). Los resultados de diferentes estudios muestran normalidad, aumento o disminución de la respuesta hipofisaria al estímulo de GnRH en situación de hiperprolactinemia (*Biller et al, 1980; Klibanski et al, 1983*), relacionándose esta con la pérdida de la retroalimentación positiva que ejercen los estrógenos sobre la secreción de gonadotropinas en la mujer (*Glass et al, 1975*). En nuestras nadadoras se confirma el aumento de PRL en el período de competición al comparar con los niveles del período de transición. Este aumento de PRL, aunque moderado, guarda relación con el mayor nivel de estrés psico-físico que caracteriza este momento de la temporada, y como consecuencia de ello podría contribuir – junto a otros factores – al freno de la liberación hipofisaria de LH lo que se traduciría en disminución de los niveles plasmáticos de esta hormona.

Para el conjunto de los 4 grupos, no encontramos correlaciones significativas PRL vs E2, pero al estudiar cada grupo deportivo en particular encontramos una correlación positiva en nadadoras, durante el período de transición ($r=0,58; p<0,01$) y una correlación negativa en atletas, durante el período de competición ($r=-0,75; p<0,01$).

La PRL activa la expresión ovárica de la enzima 2,3 β -hidroxi-esteroide-deshidrogenasa, que representa el último paso en la biosíntesis de progesterona (*Feltus et al, 1999*), necesitándose pequeñas concentraciones fisiológicas de PRL para esta síntesis de progesterona por las células granulosas, pues a elevada concentración el efecto resultante es inhibitorio

(*McNatty et al, 1974*). En mujeres sanas, el descenso de las cifras normales de PRL con bromocriptina, produce disminución de los niveles de progesterona y acortamiento de la fase lútea (*Sauder et al, 1984; Schulz et al, 1978; Mühlenstedt et al, 1978*); no obstante, también se han descrito fases lúteas cortas en mujeres hiperprolactinémicas (*Bahamondes et al, 1979*). Apoyándonos en este concepto, es muy probable que parte de los ciclos aparentemente regulares que refieren tener nuestras nadadoras no sean tales, ya que sus cifras de PRL (aunque normales) son las más bajas de todos los grupos y su respuesta al entrenamiento no es tan notable como en el resto de grupos. Esto significaría que parte de las integrantes de este grupo en concreto, podrían estar sufriendo alteraciones menstruales “silenciosas”, caracterizadas por insuficiencia lútea y/o anovulación, que nos habrían pasado desapercibidas dada la aparente normalidad de sus ciclos. Asimismo, la hiperprolactinemia moderada detectada en piragüistas, junto a otros factores coadyuvantes, habría aumentado las probabilidades de este tipo de alteraciones que, por otro lado, son las más frecuentes en el ámbito deportivo. Desgraciadamente, no hemos podido resolver esta incógnita pues para su diagnóstico necesitamos los valores de FSH y P4 además de una serie de determinaciones hormonales urinarias seriadas de estrógenos, que no hemos tenido posibilidad de analizar.

La hiperprolactinemia es un hallazgo habitual en algunas mujeres con fase lútea corta. Este acortamiento de la fase lútea suele ser la primera evidencia de la afectación del ciclo menstrual normal secundaria a

hiperprolactinemia (**Kredentser et al, 1981**). Al acortarse la fase lútea, los niveles de progesterona descienden por debajo del rango normal, apuntando esto hacia una función deficiente del cuerpo lúteo. La infertilidad también es un síntoma presente en pacientes hiperprolactinémicas en las cuales se produce inhibición de la secreción de gonadotropinas acompañada de anovulación. El aumento de los niveles plasmáticos de PRL por encima de 100 ng/mL reduce los niveles de FSH y E2 así como también disminuye el número de células granulosas (**McNatty et al, 1979**). Estudios *in vitro* demuestran el efecto supresor directo de la PRL en la secreción ovárica de estrógenos y progesterona (**Demura et al, 1982**). La PRL también inhibe la síntesis de estrógenos por antagonismo del efecto estimulante de la FSH sobre la actividad aromatasa (**Dorrington & Gore-Langton, 1982**) así como también por inhibición directa de la síntesis de esta enzima (**Krasnow et al, 1990**). Los niveles de PRL se encuentran elevados en el SOP (**Del Pozo & Falaschi, 1980; Aziz et al, 2004**), como consecuencia del aumento de estrógenos a partir de la conversión periférica de andrógenos. A su vez, el aumento de estrógenos, contribuye al aumento de la secreción de PRL (**Del Pozo & Falaschi, 1980**). La disminución de PRL en estas pacientes, se traduce en descenso de los niveles de testosterona y LH con restauración de los ciclos ovulatorios normales.

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas PRL vs TESTO en los períodos de transición ($r= 0,30$; $p<0,01$) y entrenamiento genérico ($r= 0,29$; $p<0,05$). Al analizar cada grupo deportivo en particular, esta

correlación positiva se mantiene en nadadoras, durante los períodos de entrenamiento genérico ($r= 0,50$; $p<0,01$) y competición ($r= 0,40$; $p<0,05$).

A pesar de la existencia de receptores de PRL en la corteza suprarrenal, se desconoce el papel exacto que desempeña esta hormona en la esteroidogénesis a este nivel. Algunos estudios demuestran que los niveles plasmáticos de dehidroepiandrosterona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), se encuentran moderadamente elevados en el 50% de las mujeres hiperprolactinémicas (**Carter et al, 1977**) contribuyendo al 25% de la producción total de testosterona (**Kirschner et al, 1976; Horton & Tait, 1966**). No obstante, en la mayoría de estas mujeres, no se observa correlación alguna entre estos niveles de andrógenos y la presencia de hirsutismo u otros indicadores de hiperandrogenismo. Asimismo, con la disminución de las cifras de PRL se normalizan los niveles aumentados de andrógenos (**Skrabanek et al, 1980**).

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones positivas PRL vs CORT en todos los períodos; a saber, período de transición ($r= 0,54$; $p< 0,01$), entrenamiento genérico ($r= 0,48$; $p< 0,01$), entrenamiento específico ($r= 0,38$; $p< 0,01$) y competición ($r= 0,50$; $p< 0,01$). Al estudiar cada grupo deportivo en particular, se mantiene la correlación positiva en nadadoras, durante los períodos de entrenamiento genérico ($r= 0,44$; $p<0,01$), específico ($r= 0,75$; $p<0,01$) y competición ($r= 0,37$; $p< 0,05$), y en triatletas, durante los períodos de transición ($r= 0,64$; $p<0,01$) y entrenamiento genérico ($r= 0,68$; $p<0,01$).

La PRL es una hormona adenohipofisaria liberada en respuesta al estrés, junto con la hormona del crecimiento (GH) y adrenocorticotropina (ACTH). En humanos, la liberación de PRL inducida por el estrés produce un aumento del doble o el triple los niveles basales, que se mantienen elevados al menos durante 1 hora (**Noel et al, 1972**). El estrés de las enfermedades crónicas no produce aumentos sostenidos de PRL y por el contrario, disminuyen tanto la secreción pulsátil como los niveles de PRL (**van der Berghe et al, 1998**). El ejercicio agudo también se considera una forma de estrés que se acompaña del aumento transitorio de PRL (**Noel et al, 1972**). El ejercicio de alta intensidad (p.ej. entrenar de maratón) se asocia con alteraciones menstruales sin que necesariamente se observen aumentos sostenidos de los niveles de PRL (**Chang et al, 1984**), lo que refuerza aún más la posibilidad de la existencia de alteraciones menstruales “silenciosas”, tipo insuficiencia lútea y/o anovulación, en nuestras deportistas; especialmente en el grupo de piragüistas, que llegan a registrar cifras de PRL en el rango de hiperprolactinemia moderada, que si bien por si mismo no debería de ser un factor causal directo de alteración menstrual en deportistas (**Fox et al, 1987; Biller et al, 1980**), sí que puede contribuir como coadyuvante junto a otros factores (p.ej. hipoestradiolemia, hipoleptinemia, hipercortisolemia, bajo porcentaje de grasa).

En nadadoras, la concentración media de GH fluctúa desde un mínimo de 3 ng/mL (período de transición) hasta un máximo de 6,5 ng/mL (período de competición). Estos niveles aumentan en el período de entrenamiento

genérico para disminuir en el período de entrenamiento específico y volver a subir de nuevo en el período de competición ($p<0,05$) hasta duplicar los valores registrados en el período de transición.

En piragüistas, la concentración media de GH fluctúa desde un mínimo de 0,1 ng/mL (período de entrenamiento específico) hasta un máximo de 2,8 ng/mL (período de transición). Estos niveles disminuyen bruscamente desde el período de transición hasta llegar a ser prácticamente indetectables en el período de entrenamiento específico. En el período de competición se observa una ligera tendencia a la recuperación, aún manteniéndose niveles prácticamente indetectables.

En triatletas, la concentración media de GH fluctúa desde un mínimo de 0,6 ng/mL (período de competición) hasta un máximo de 4,8 ng/mL (período de entrenamiento genérico). En este grupo, la GH experimenta el mismo tipo de variación que en piragüistas pero sin afectarse tan acusadamente sus niveles plasmáticos. Desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico se produce un descenso gradual de GH hasta llegar a alcanzar valores un 50% más bajos que los del período de transición. A partir de este momento se recuperan los niveles, para llegar al período de competición en valores en torno al 85% con respecto al período de transición. Al compararlo con el resto, el grupo de triatletas presenta los niveles más bajos de GH del período de transición.

En atletas, la concentración media de GH fluctúa desde un mínimo de 2,4 ng/mL (período de entrenamiento genérico) hasta un máximo de 6,5 ng/mL (período de entrenamiento específico). Estos niveles, experimentan fluctuaciones alternas con disminución de sus niveles en el período de entrenamiento genérico, subida en el período de entrenamiento específico y nuevo descenso en el período de competición. En cualquier caso, los valores registrados en cada período no presentan diferencias significativas con respecto al resto. Al compararlo con el resto de grupos, las atletas presentan los niveles de GH más altos del período de transición.

Los niveles de GH varían con la glucemia de manera que tras la administración de 100 g de glucosa p.o la concentración normal de GH es <5 ng/mL y después de una hipoglucemia inducida por insulina <9 ng/mL. Los niveles plasmáticos de GH aumentan a intensidades de esfuerzo por encima del UAN pero no por debajo del mismo, de manera que cuanto mayor es el nivel de forma física de un deportista, menor es la respuesta de estrés asociada al ejercicio realizado a una determinada intensidad absoluta de trabajo y por tanto, menor la respuesta de GH observada (**Buckler et al, 1972; Sutton & Lazarus, 1976; Hartley et al, 1972; Felsing et al, 1992**). Esto podría justificar los niveles de GH prácticamente indetectables, que observamos en el grupo de piragüistas durante el período de entrenamiento específico, dado el altísimo nivel deportivo de este grupo comparado con el resto. No obstante, es muy importante tener en cuenta que la secreción de GH tiene un patrón de secreción pulsátil con gran variabilidad en la frecuencia y

amplitud de sus pulsos y, por tanto, de la concentración plasmática de GH resultante según el momento del día considerado. Esto hace que los niveles plasmáticos de GH, aún determinados por la mañana en ayunas, presenten una amplia variabilidad dependiendo de los múltiples condicionantes fisiológicos por lo que las determinaciones basales de esta hormona no son especialmente útiles a la hora de interpretar fielmente la realidad de las adaptaciones que se producen en respuesta al ejercicio. Por este motivo, en los estudios de endocrinología del deporte es preferible utilizar los niveles plasmáticos de IGF-1 producidos, sobretodo, por el hígado en respuesta a la estimulación de la GH hipofisaria, ya que los niveles de esta hormona son más estables a lo largo del día y permiten juzgar con mayor exactitud los cambios adaptativos que se están produciendo en el organismo en respuesta a los programas de entrenamiento.

En nuestro estudio, confirmamos la relación directa entre los niveles de GH y la aparición de alteraciones menstruales, de manera que el aumento de sus cifras en el período de competición, predispone 2,4 veces más a la aparición de amenorrea ($p < 0,05$) en el conjunto de deportistas. Esta relación, entre el aumento de GH y la aparición de alteraciones menstruales en el período de competición, pone de manifiesto el papel de GH como hormona de estrés coliberada junto a otras hormonas (ej. PRL, cortisol) en situaciones de elevada exigencia metabólica. Según **Laughlin & Yen (1996)** el aumento de GH de 24 hs observado en deportistas amenorreicas, se atribuye al aumento de la frecuencia de pulsos así como la elevación de los niveles basales

interpulsos. Este perfil de secreción de GH ha sido descrito en estados de desnutrición y el aumento observado en deportistas amenorreicas depende de varios mecanismos, atribuyéndose sobretudo a la disminución del tono somatostatinérgico en respuesta a ciertas señales nutricionales (p.ej. glucosa, AGL) y al descenso de IGF-1, que actuando en conjunto o por separado regulan la secreción hipotalámica de GH.

No encontramos correlaciones significativas entre GH vs peso para el conjunto de grupos, pero al analizar cada grupo en particular encontramos correlaciones inversas de GH vs peso en piragüistas durante el período de competición ($r = -0,73$; $p < 0,05$) y en atletas durante el período de entrenamiento genérico ($r = -0,96$; $p < 0,01$).

Para el conjunto de grupos, confirmamos la existencia de correlaciones inversas de GH vs IMC en los períodos de entrenamiento específico ($r = -0,40$; $p < 0,01$) y competición ($r = -0,51$; $p < 0,01$). Al estudiar cada grupo en particular, confirmamos esta correlación inversa en nadadoras durante el período de competición ($r = -0,58$; $p < 0,05$) y en piragüistas durante el período de entrenamiento genérico ($r = -0,82$; $p < 0,05$).

Para el conjunto de grupos, no existen correlaciones de GH vs porcentaje de grasa corporal, pero al estudiar cada grupo en particular encontramos que GH correlaciona inversamente con el porcentaje de grasa en nadadoras durante el período de competición ($r = -0,50$; $p < 0,05$) y

directamente con el porcentaje de grasa en piragüistas durante el período de entrenamiento específico ($r = 0,84$; $p < 0,01$).

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación positiva GH vs IGF-1 en el período de competición ($r = 0,61$; $p < 0,01$). Al estudiar cada grupo en particular, esta correlación se invierte en nadadoras, durante el período de entrenamiento específico ($r = -0,61$; $p < 0,01$) y en piragüistas, durante el período de entrenamiento genérico ($r = -0,84$; $p < 0,01$).

En la AHF asociada al ejercicio, al igual que sucede en nuestro estudio, el eje somatotropo se encuentra alterado y, aunque los niveles medios de GH en 24 h se encuentran dentro de los límites normales, el patrón pulsátil presenta alteraciones caracterizadas por una disminución de la amplitud de los pulsos, un aumento de su frecuencia y un incremento del nivel de GH entre pulsos, durante la totalidad del ciclo sueño-vigilia (**Laughlin & Yen, 1996; Laughlin et al, 1998**). Lamentablemente, en nuestro estudio no hemos tenido la posibilidad de estudiar el patrón pulsátil de GH y por tanto, no hemos podido comprobar estas alteraciones referidas por otros autores. En pacientes con AHF asociada al ejercicio, se observa un aumento del nivel de IGFBP-1, fruto de la hipoinsulinemia (desinhibición) y la hipercortisolemia (estimulación), y aunque los niveles de IGF-1 no están reducidos como cabría esperar en un estado de deficiencia energética (**Thissen et al, 1994**), el cociente IGF-1/IGFBP-1 sí está disminuido lo que representa un mecanismo conservador de la energía a través de la minimización de los efectos hipoglucémicos de IGF-1 (**Lewitt, 1994**). En nuestro caso, al igual sucede con

el patrón pulsátil de GH, tampoco hemos tenido ocasión de analizar los niveles plasmáticos de IGFBP-1.

La concentración de GHBP disminuye un 40% en las pacientes con AHF asociada al ejercicio y este hallazgo es compatible con una resistencia relativa a la acción de la GH similar a la observada en estados hipometabólicos como la anorexia nerviosa (**Counts et al, 1992; Argente et al, 1997**) o el ayuno (**Baumann, 1994**). Al igual que ha sucedido con la pulsatilidad de GH y los niveles de IGFBP-1, tampoco hemos tenido la posibilidad de analizar los niveles de GHBP. Los ovarios poseen receptores para GH y un sistema IGF-1, que desempeñan una función trófica durante la foliculogénesis, de manera que la alteración de estos sistemas fomenta la aparición de alteraciones de la función ovárica que terminan en anovulación. En pacientes anoréxicas con AHF se observa un aumento de GH que no correlaciona con la pérdida de peso ni con la disminución de la amenorrea; de hecho, pacientes adolescentes con menor duración de los síntomas pueden tener niveles de GH reducidos, normales o elevados (**Counts et al, 1992; Argente et al, 1997; Hochberg et al, 1992; Goleen et al, 1994**). El incremento de la secreción endógena de GH es consecuencia de un aumento de la frecuencia de los pulsos de GH superpuesto a un incremento de la secreción tónica de la hormona (**Argente et al, 1997; Scacchi et al, 1997**). Independientemente de su edad, en las deportistas con AHF asociada al ejercicio los niveles de IGF-1 están reducidos en relación directa con la pérdida de peso, y tienden a normalizarse después de equilibrar las ingestas (**Counts et al, 1992; Argente et al, 1997; Hochberg**

et al, 1992; Golden et al, 1994; Hall et al, 1988; Rappaport et al, 1980).

Asimismo, la disminución del nivel circulante de GHBP refleja la menor cantidad de receptores celulares de GH (*Daughaday & Trivedi, 1987; Baumann et al, 1987*) y justifica la resistencia relativa a la GH observada en situaciones de déficit energético. Esta observación es compatible con la hipótesis que postula que la alteración del eje GH/IGHF asociada con AHF por ejercicio es consecuencia de un déficit nutricional reversible.

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa GH vs LH en el período de competición ($r = -0,34$, $p < 0,01$). Al estudiar cada grupo deportivo en particular, esta correlación negativa se mantiene en piragüistas, durante los períodos de transición ($r = -0,69$; $p < 0,01$) y entrenamiento genérico ($r = -0,70$; $p = 0,05$); por el contrario, en este mismo grupo, la correlación se vuelve positiva en el período de competición ($r = 0,62$; $p = 0,05$).

Para el conjunto de los 4 grupos no encontramos correlaciones GH vs E2, pero al estudiar cada grupo deportivo en particular encontramos una correlación positiva en nadadoras, durante el período de entrenamiento genérico ($r = 0,34$; $p = 0,05$) y correlaciones negativas en piragüistas, durante el período de transición ($r = -0,88$; $p < 0,01$) y en atletas, durante el período de entrenamiento genérico ($r = -0,70$; $p < 0,05$).

Para el conjunto de los 4 grupos no encontramos correlaciones GH vs TESTO, pero al estudiar cada grupo deportivo en particular encontramos

correlaciones positivas en nadadoras, durante el período de entrenamiento específico ($r=0,43$; $p=0,05$) y en atletas durante el período de entrenamiento genérico ($r=0,76$; $p<0,01$).

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa GH vs CORT en el período de competición ($r=-0,52$; $p<0,01$). Al estudiar cada grupo deportivo en particular, encontramos una correlación positiva en triatletas, durante el período de competición ($r=0,88$; $p<0,01$).

Los niveles de IGF-1 presentan un rango de normalidad muy amplio que oscila desde 10 a 1000 ng/mL (**Fiedrich et al, 2008**). Como los niveles plasmáticos no fluctúan mucho a lo largo del día, a diferencia de la GH, se utiliza como prueba de *screening* en el diagnóstico del déficit y el exceso de GH. No obstante, la interpretación de los niveles de IGF-1 es complicada, dada la amplitud del rango de valores normales y la variabilidad añadida por edad, sexo y estado puberal. Desde el punto de vista clínico, alteraciones significativas pueden estar enmascaradas por dicha amplitud de rango, por lo que suele resultar más útil la determinación secuencial de sus niveles; especialmente ante la sospecha de aportes energéticos inadecuados, como es el caso que nos ocupa en nuestro estudio.

En nadadoras, los niveles de IGF-1 fluctúan desde un mínimo de 64 ng/mL (período de entrenamiento específico) hasta un máximo de 221 ng/mL (período de transición). Estos niveles disminuyen desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico, para aumentar de

nuevo en el período de competición hasta recuperar el 50% de los niveles registrados en el período de transición. Al comparar con el resto de grupos, comprobamos que los niveles de IGF-1 en nadadoras son los más altos del período de transición.

En piragüistas, los niveles de IGF-1 en piragüistas fluctúan desde un mínimo de 0,7 ng/mL (período de competición) hasta un máximo de 5,6 ng/mL (período de transición). Estos niveles experimentan subidas y bajadas alternas a lo largo de la temporada, disminuyendo drásticamente en el período de entrenamiento genérico y subiendo de nuevo en el período de entrenamiento específico hasta recuperar valores similares al período de transición. Finalmente, en el período de competición vuelven a descender hasta llegar al 25% de los niveles registrados en el período de transición. Al comparar con el resto de grupos, los niveles de IGF-1 en piragüistas son los más bajos de los períodos de transición, genérico y competición.

En triatletas, los niveles de IGF-1 en triatletas fluctúan desde un mínimo de 1,9 ng/mL (período de entrenamiento específico) hasta un máximo de 6,9 ng/mL (período de transición). Estos niveles, disminuyen significativamente desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico. En el período de competición se produce una tendencia a la recuperación llegando a alcanzar el 38 % de los niveles IGF-1 registrados en el período de transición.

En atletas, los niveles de IGF-1 en atletas fluctúan desde un mínimo de 8 ng/mL (período de entrenamiento específico) hasta un máximo de 21,1 ng/mL (período de entrenamiento genérico). Estos niveles aumentan significativamente en el período de entrenamiento genérico para descender a continuación en el período de entrenamiento específico y volver a subir de nuevo en el período de competición hasta recuperar niveles similares a los registrados en el período de competición. La variación que experimentan los niveles de IGF-1 en atletas sigue un patrón contrario a las variaciones de GH; es decir, cuando los niveles de IGF-1 aumentan, disminuyen los niveles de GH y viceversa.

Laughlin & Yen (1996), afirman que el entrenamiento de resistencia no modifica las concentraciones plasmáticas de IGF-1 (incluso cuando se practica de 10 a 12 hs/sem), excepto en caso de coexistir déficit energético, como sucede en la tríada de la deportista donde si se produce una disminución significativa de IGF-1. En deportistas amenorreicas, los niveles de GH e IGBP-1 están aumentados y la secreción de insulina disminuía. El aumento de los niveles de IGBP-1 en deportistas amenorreicas, contribuye a disminuir la actividad IGF-1, y puesto que IGF-1 estimula la pulsatilidad de LH, el aumento de IGBP-1 puede contribuir a inhibir la pulsatilidad de LH en deportistas amenorreicas. En deportistas con AHF asociada al ejercicio los niveles de IGF-1 están reducidos en relación con la pérdida de peso, tendiendo a normalizarse después de equilibrar la ingesta de nutrientes (**Counts et al,**

1992; Argente et al, 1997; Hochberg et al, 1992; Golden et al, 1994; Hall et al, 1988; Rappaporte et al, 1980).

En nuestro estudio, no existe relación entre la variación que experimentan los niveles de IGF-1 en los distintos períodos y la aparición de alteraciones menstruales en ninguno grupos. No obstante, comprobamos que en PIR durante el período de entrenamiento genérico (2º_GEN) y en NAD durante el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC), se produce una disociación entre el aumento de GH y la respuesta esperada de IGF-1; es decir, en ambos casos GH correlaciona inversamente con IGF-1, lo que parece ser el reflejo de un estado de privación energética extrema, que sugiere una resistencia hepática a la acción de GH de etiología nutricional (**Misra et al, 2003**), que puede contribuir, en parte, a las alteraciones menstruales observadas en estas deportistas. Esto se confirma con la disminución de GHBP (**Counts et al, 1992**) y la falta de aumento de IGF-1 en respuesta a la administración exógena de GH humana recombinante (**Fazeli et al, 2010 y 2014**). Según **Laughlin & Yen (1996)**, aunque los niveles de IGF-1 y IGFBP-3 no sean diferentes al comparar deportistas amenorreicas con eumenorreicas, los niveles de IGFBP-1 son de 2 a 4 veces más altos en las primeras, lo que justifica que la relación IGF-I/IGFBP-1 sea 3 veces más baja en estas, teniendo como consecuencia la disminución de la bioactividad y del efecto hipoglucemiante de IGF-1. En deportistas amenorreicas los niveles de IGFBP-1 están aumentados, siendo inversamente proporcionales a los niveles de insulina y directamente proporcionales a los de cortisol. La hipercortisolemia

también puede aumentar los niveles de IGFBP-1, de manera que el importante aumento de IGFBP-1 observado en deportistas amenorreicas puede ser consecuencia, a un mismo tiempo, de hipercortisolemia e hipoinsulinemia. Los niveles aumentados de IGFBP-1 en caso de amenorrea, están en consonancia con la regulación negativa que ejerce la insulina sobre IGFBP-1. En nuestro estudio solo hemos confirmado parcialmente estas adaptaciones del eje somatotropo, pues no tuvimos ocasión de analizar los niveles de GHBP, IGBP-1 e insulina. Estas alteraciones del eje GH/IGF-1 en deportistas tienen un impacto potencial enorme sobre el eje HPO, pues las neuronas GnRH expresan tanto IGF-1 como su correspondiente receptor, y este IGF-1 tiene efectos directos sobre las neuronas GnRH (**Daftary & Gore, 2005**). Asimismo, IGF-1 también estimula la expresión génica de kisspeptinas (**Hiney et al, 2010**), y en consecuencia, la secreción de GnRH que potencia la esteroidogénesis y la maduración del oocito (**Sadler et al, 2010**). Por otro lado, IGF-1 aumenta la actividad aromatasa en las células granulosas (**Paulet al, 2010**).

La variación de los niveles plasmáticos de IGF-1, correlaciona con los cambios de peso, IMC y porcentaje graso, que se producen en mujeres deportistas de élite a lo largo de la temporada. Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación negativa IGF vs PECO en el período de competición ($r = -0,30$; $p < 0,05$), pero al estudiar cada grupo deportivo en particular, esta correlación negativa solo mantiene en nadadoras, durante el

período de transición ($r = -0,47$; $p < 0,01$) y en triatletas, durante el período de competición ($r = -0,82$; $p < 0,01$).

En el período de competición, los niveles de IGF-1 correlacionan negativamente con el peso ($r = -0,30$; $p < 0,05$), IMC ($r = -0,52$; $p < 0,01$) y porcentaje de grasa ($r = -0,29$; $p < 0,05$) en todos los grupos. Asimismo, en el caso del IMC, esta correlación se mantiene en el resto de períodos, a saber; períodos de transición ($r = -0,38$; $p < 0,01$), entrenamiento genérico ($r = -0,26$; $p < 0,05$) y específico ($r = -0,34$; $p < 0,01$).

Para el conjunto de los 4 grupos no encontramos correlaciones significativas IGF-1 vs LH, y al estudiar cada grupo deportivo en particular encontramos correlaciones positivas en piragüistas, durante los períodos de transición ($r = 0,60$; $p < 0,05$), genérico ($r = 0,86$; $p < 0,01$) y competición ($r = 0,63$; $p = 0,05$).

Para el conjunto de los 4 grupos no encontramos correlaciones significativas IGF-1 vs E2, pero al estudiar cada grupo deportivo en particular encontramos correlaciones positivas en nadadoras, durante el período de entrenamiento específico ($r = 0,39$, $p < 0,05$) y en piragüistas, durante los períodos de entrenamiento específico ($r = 0,61$; $p = 0,01$) y competición ($r = 0,89$; $p < 0,01$). Asimismo, también encontramos una correlación negativa en nadadoras, durante el período de competición ($r = -0,44$, $p < 0,05$).

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas IGF-1 vs TESTO en los períodos de transición ($r = -0,46$, $p < 0,01$) y genérico

($r = -0,25$; $p < 0,05$). Al analizar cada grupo deportivo en particular, encontramos correlaciones negativas en nadadoras, durante el período de transición ($r = -0,45$; $p < 0,01$) y en triatletas, durante el período de entrenamiento específico ($r = -0,80$; $p = 0,01$). Asimismo, encontramos correlaciones positivas en piragüistas, durante los períodos de entrenamiento específico ($r = 0,60$; $p < 0,05$) y competición ($r = 0,65$; $p < 0,05$).

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones negativas IGF-1 vs CORT en todos los períodos; es decir, período de transición ($r = -0,63$; $p < 0,01$), período de entrenamiento genérico ($r = -0,61$; $p < 0,01$), período de entrenamiento específico ($r = -0,65$; $p < 0,01$) y competición ($r = -0,73$; $p < 0,01$). Al estudiar cada grupo deportivo en particular, encontramos correlaciones negativas en nadadoras, en todos los períodos; es decir, período de transición ($r = -0,44$; $p < 0,01$), entrenamiento genérico ($r = -0,34$; $p < 0,05$), entrenamiento específico ($r = -0,87$; $p < 0,01$) y competición ($r = -0,77$; $p < 0,01$), y en triatletas, en los períodos de transición ($r = -0,56$; $p < 0,05$), entrenamiento genérico ($r = -0,67$; $p < 0,01$) y entrenamiento específico ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

Las primeras adaptaciones que se producen en respuesta a un programa de entrenamiento agudo de resistencia, son de tipo catabólicas. En algún momento a lo largo de las 5 semanas que siguen al comienzo del programa, se produce un “rebote anabólico” similar al fenómeno de la recuperación del crecimiento tras un período de privación nutricional. El cómo y cuando se produce este rebote, así como la necesidad de una etapa

catabólica previa a la adaptación anabólica, siguen sin tener respuesta concreta en el momento actual. En los estados de "desnutrición marginal" que se producen en atletas muy entrenados o con auto-privación nutricional, cuya rutina diaria incluye el trabajo físico intenso, la adaptación a la actividad física se produce en paralelo a la reducción del crecimiento somático y la disminución de los niveles circulantes de IGF-1 (*Theintz et al, 1993*).

Se distinguen, al menos, dos fases en la respuesta de GH/IGF-1 a un programa de entrenamiento. La primera es una respuesta catabólica aguda durante la cual el IGF-1 muscular local puede aumentar (*Zanconato et al, 1994; De Vol et al, 1990*) paralelamente a la disminución de IGF-1 circulante, lo que refleja el importante papel autocrino/paracrino de IGF-1 en respuesta al entrenamiento, siendo exactamente esto lo que parece suceder con los niveles de IGF-1 de nuestras piragüistas. Posteriormente, en algún momento (variable) a lo largo de las 5 semanas que siguen al inicio del programa, y dependiendo del equilibrio nutricional y balance energético particular, se produce el ajuste anabólico crónico del eje GH/IGF-1. Esto demuestra el carácter bifásico, e incluso multifásico, de la respuesta neuroendocrina al entrenamiento, confirmando que los estudios que se centran exclusivamente en los efectos metabólicos del ejercicio, no reflejan la respuesta estacionaria de GH/IGF-1 (*Perseghin et al, 1996*).

Los niveles de LH en nadadoras fluctúan desde un mínimo de 3mUI/mL (período de competición) hasta un máximo de 9,1 mUI/mL (período de transición). Estos niveles, se mantienen desde el período de transición hasta

el período de entrenamiento específico y al llegar al período de competición disminuyen significativamente ($p<0,05$) con respecto al período de transición.

Los niveles de LH en piragüistas fluctúan desde un mínimo de 2,2 mUI/mL (período de entrenamiento específico) hasta un máximo de 8 mUI/mL (período de competición). Estos niveles, disminuyen significativamente ($p<0,05$) desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico, para aumentar de nuevo significativamente ($p<0,05$) en el período de competición, alcanzando niveles similares a los del período de transición.

Los niveles de LH en triatletas fluctúan desde un mínimo de 3,4 mUI/mL (período de transición) hasta un máximo de 8,8 mUI/mL (período de entrenamiento específico). Estos niveles aumentan desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico para mantenerse así en el período de competición, de manera que los niveles de LH alcanzados en el período de competición duplican los valores registrados en el período de transición ($p<0,05$). Al comparar con el resto de grupos, los niveles de LH en triatletas son los más bajos del período de transición y los más altos del período de competición.

Los niveles de LH en atletas fluctúan desde un mínimo de 2,3 mUI/mL (período de competición) hasta un máximo de 22 mUI/mL (período de transición). Estos niveles experimentan subidas y bajadas alternas a lo largo de la temporada con disminución de sus niveles en el período de entrenamiento genérico, aumento en el período de entrenamiento específico

y nuevo descenso en el período de competición. Las variaciones de LH son significativas en todos los períodos ($p<0,05$), excepto en el de competición, con respecto a los valores registrados en el período de transición.

En mujeres, el rango de concentración normal de LH en condiciones basales fluctúa de 5 a 25 mUI/mL y durante el pico ovulatorio de 25 a 100 mUI/mL. En nuestro estudio, confirmamos la relación inversa entre los niveles de LH y la aparición de oligomenorrea en el período de transición, de manera que los bajos niveles de esta hormona aumentan en un 40,9% ($p<0,05$) la probabilidad de padecer el trastorno en este período. Este hecho es compatible con la existencia de hipogonadismo hipogonadotrófico, que implica el freno del eje HPO, por afectación del generador hipotalámico de pulsos de GnRH y la consiguiente disminución de la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH. Asimismo, observamos una relación directa entre los niveles de LH y la presencia de amenorrea en el período de transición (1°_TRANS), de manera que el aumento de los niveles de esta hormona aumenta en un 54,5% ($p<0,05$) la probabilidad de su aparición, sin que el hecho de pertenecer a uno u otro grupo deportivo, predisponga más o menos a padecer el trastorno. En este caso estamos ante la presencia de hipogonadismo hipergonadotrópico, que refleja un estado de insuficiencia ovárica con preservación de la integridad funcional hipotálamo-hipofisaria. Por último, también confirmamos la relación inversa entre los niveles de LH y la presencia de amenorrea en el período de entrenamiento genérico (2°_GEN), de manera que el descenso de sus cifras, aumenta en un 44,5 % ($p<0,05$) la probabilidad de su

aparición, sin que el hecho de pertenecer específicamente a uno u otro grupo deportivo predisponga más o menos a padecer el trastorno. De acuerdo con el comportamiento fisiológico del eje HPO, comprobamos que la variación de los niveles de LH repercute necesariamente en la afectación de la actividad ovárica, lo que se traduce en la aparición de alteraciones menstruales de distinto grado, en los períodos de transición y entrenamiento genérico, en función de la duración e intensidad del freno HPO. Los niveles aumentados de LH en el periodo de transición, son compatibles con la elevada prevalencia de amenorrea que sufren parte de las deportistas incluídas en el estudio – especialmente las nadadoras – desde el inicio del mismo; es decir, se incorporaron al estudio padeciendo amenorrea desde el principio. En este caso, los niveles aumentados de LH reflejan la falta retroalimentación negativa de los estrógenos sobre la hipófisis como consecuencia del fallo ovárico y la consiguiente insuficiente producción de estrógenos. En nuestro caso, las alteraciones menstruales detectadas son oligomenorrea y amenorrea por ser fácilmente objetivables; no obstante, hay que matizar que las alteraciones menstruales que se dan con más frecuencia en deportistas de élite son los defectos de la fase lútea y la anovulación (**Shangold, 1979; Ellison & Lager, 1986; De Souza et al, 1998; Warren & Perlroth, 2001**), aún en presencia de sangrados menstruales aparentemente normales. Este hecho condiciona, que en la mayoría de las ocasiones, el trastorno pase desapercibido al preservarse los sangrados, en mayor o menor cuantía, dando a la deportista la “falsa” sensación de normalidad cuando en realidad está

sufriendo una afectación “silenciosa” de su función reproductora. Como ya hemos indicado anteriormente, para poder confirmar la presencia de insuficiencia lútea y/o anovulación es necesario determinar los niveles de FSH y progesterona así como efectuar mediciones hormonales urinarias seriadas. En nuestro estudio, lamentablemente, no hemos tenido ocasión de efectuar estos análisis y por tanto no hemos podido discriminar la presencia de estas alteraciones menstruales silentes, tan frecuentes en mujeres deportistas. Por otro lado, para valorar adecuadamente la función hipotálamo-hipofisaria es deseable estudiar la secreción pulsátil de Gn (sobre todo LH) durante al menos un período de 24 hs (**Loucks et al, 1985; Rogol, 1988; Perkins et al, 1999; Ackerman et al, 2012**), lo cual tampoco hemos tenido ocasión de realizar en nuestra investigación.

Los resultados de nuestro estudio confirman la variación de los niveles de LH a lo largo de la temporada en los distintos grupos deportivos, correlacionando este hecho con la presencia de alteraciones menstruales objetivables, del tipo oligo/amenorrea, en los períodos de transición y entrenamiento genérico. En estos casos la alteración de los niveles de LH se atribuye, según **Loucks et al (1985)**, a disminución del balance energético (< 45 kCal/ MLG/ día) más que al estrés agudo en respuesta al ejercicio. Así, el reequilibrado nutricional se acompaña de aumento de la secreción basal de Gn y de la secreción de Gn estimulada por GnRH (**Sherman et al, 1975**), de manera que este aumento de la secreción de LH inducido por GnRH, permite

predecir la reanudación del ciclo menstrual normal (*vanBinsberger et al, 1990*).

Para el conjunto de los 4 grupos encontramos correlaciones negativas LH vs PECO en los períodos de entrenamiento específico ($r = -0,31$; $p < 0,05$) y competición ($r = -0,33$; $p < 0,05$), pero al estudiar cada grupo en concreto esta correlación inversa únicamente se mantiene en nadadoras, durante el período de competición ($r = -0,62$; $p < 0,01$).

Al estudiar la correlación LH vs IMC en cada grupo en particular observamos correlaciones positivas en piragüistas, durante el período de entrenamiento específico ($r = 0,79$; $p < 0,05$) y en atletas, durante el período de competición ($r = 0,77$; $p < 0,05$). Esto significa que los niveles de LH fluctúan en paralelo a las variaciones del IMC que experimentan estos grupos en dichos períodos.

Para el conjunto de los 4 grupos encontramos una correlación inversa LH vs GRAS en el período de transición ($r = -0,39$; $p < 0,01$), que al estudiar cada grupo deportivo en particular, se mantiene en nadadoras durante el mismo período ($r = -0,41$; $p < 0,05$) y en triatletas durante el período de entrenamiento específico ($r = -0,74$; $p < 0,05$). Por el contrario, durante el período de entrenamiento genérico en triatletas la correlación se vuelve positiva ($r = 0,62$; $p < 0,01$).

Las disminuciones de peso o del porcentaje de grasa corporal correlacionan negativamente con los niveles de LH; es decir a medida que las

deportistas pierden peso, en general, o disminuyen su porcentaje de grasa, aumentan los niveles de LH, lo que probablemente está en consonancia con la disminución del *feed-back* estrogénico negativo que se produce por la insuficiente producción ovárica de estrógenos y la menor tasa de aromatización de andrógenos en estrógenos, como consecuencia de la disminución del tejido adiposo en respuesta al balance energético negativo. En relación con las alteraciones del peso, la composición corporal o la nutrición (**Anderson et al, 1984**), se producen alteraciones del metabolismo del E2 con aumento del paso desde una forma 16 α -hidroxilada hacia una 2-hidroxilada preferencial del E2, con la consiguiente disminución de E3 y el aumento desproporcionado de catecolestrógenos (2-hidroxiestrona) (**Fishman et al, 1972**). Estos catecolestrógenos son antiestrógenos endógenos dado que son capaces de unirse a receptores de estrógenos sin inducir ninguna acción biológica. Por tanto esta alteración metabólica agrava cualquier deficiencia de estrógenos previa, predisponiendo a la aparición de alteraciones menstruales y al resto de problemas derivados del estado hipoestrogénico (infertilidad, osteoporosis, disfunción endotelial).

Para el conjunto de los 4 grupos encontramos una correlación positiva LH vs E2 en el período de entrenamiento específico ($r= 0,29$; $p<0,05$) y que, al analizar cada grupo deportivo en particular, únicamente se mantiene en nadadoras, durante el período de entrenamiento genérico ($r= 0,34$; $p<0,05$).

No encontramos correlaciones LH vs TEXTO para el conjunto de los 4 grupos, ni tampoco al estudiar cada grupo deportivo en particular.

No encontramos correlaciones LH vs CORT para el conjunto de los 4 grupos, pero al analizar cada grupo deportivo en concreto confirmamos la presencia de correlaciones negativas en triatletas, durante los períodos de entrenamiento específico ($r = -0,75$; $p < 0,05$) y competición ($r = -0,66$; $p < 0,05$) y correlaciones positivas en nadadoras, durante el período de entrenamiento específico ($r = 0,39$; $p < 0,05$) y en atletas, durante el período de transición ($r = 0,85$; $p < 0,01$).

El eje gonadal puede inhibirse a cualquier de sus niveles por efecto del cortisol (**Chrousos & Gold, 1991; McAdams et al, 1986; Rabin et al, 1988**). Los glucocorticoides ejercen un efecto inhibitorio sobre las neuronas GnRH hipotalámicas, las células gonadotropas hipofisarias y las gónadas, además de hacer que los tejidos diana se vuelvan resistentes a la acción de los esteroides gonadales (**Rabin et al, 1988**). En base a este argumento, la correlación negativa LH vs CORT que observamos en triatletas, es compatible con la inhibición ejercida por el cortisol sobre la hipófisis. Asimismo, la correlación positiva observada en nadadoras también es compatible con un posible estado de resistencia tisular a la acción de los esteroides sexuales con el consiguiente aumento compensador de LH hipofisaria cuya intención es fomentar la síntesis de esteroides sexuales por el ovario para contrarrestar dicha resistencia.

La AHF es el ejemplo típico de inhibición del eje reproductor femenino inducido por estrés. El freno del eje HPO, por activación crónica del eje HPA, se ha confirmado en atletas de élite de ambos sexos y pacientes con anorexia nerviosa o desnutrición mantenida (**Hackney, 2001; Kazis & Iglesias, 2003; Laue et al, 1991**). El aumento de citoquinas pro-inflamatorias que se produce en respuesta al estrés, inhibe la secreción hipotalámica de CRF y péptidos derivados de POMC, aumentando la secreción adrenocortical de glucocorticoides e inhibiendo la esteroidogénesis tanto a nivel ovárico como testicular (**Rivier & Rivest, 1991; Tsigos et al, 1999**).

En nadadoras, los niveles de E2 fluctúan desde un mínimo de 35,6 pg/mL (período de entrenamiento genérico) hasta un máximo de 78,5 pg/mL (período de competición). Estos niveles se mantienen estables desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico, para aumentar significativamente ($p<0,01$) en el período de competición con respecto al período de transición.

En piragüistas, los niveles de E2 fluctúan desde un mínimo de 28,5 pg/mL (período de competición) hasta un máximo de 91,9 pg/mL (período de entrenamiento específico). Estos niveles experimenta subidas y bajas alternas a lo largo de la temporada, para terminar en el período de competición con valores un 50% menores que los registrados en el período de transición. Al comparar con el resto de grupos, los niveles de E2 en piragüistas son los más altos del período de transición, siendo la diferencia significativa ($p<0,05$) con respecto a nadadoras y atletas.

En triatletas, los niveles de E2 fluctúan desde un mínimo de 43,8 pg/mL (período de transición) hasta un máximo de 98,5 pg/mL (período de competición). Estos niveles experimentan subidas y bajadas alternas a lo largo de la temporada, para terminar en el período de competición con valores un 35% por encima de los registrados en el período de transición.

En atletas, los niveles de E2 fluctúan desde un mínimo de 32,2 pg/mL (período de entrenamiento específico) hasta un máximo de 64,5 pg/mL (período de entrenamiento genérico). Al igual que sucede en triatletas, los niveles de E2 en atletas experimentan subidas y bajadas alternas a lo largo de la temporada, para terminar en el período de competición con valores similares a los del período de transición.

En mujeres en edad fértil, el rango de valores normales de E2 es de 20 – 200 pg/mL, con valores > 200 pg/mL coincidiendo con el pico ovulatorio del ciclo. Estas cifras de E2 son diferentes en función de la fase del ciclo menstrual considerada de manera que los niveles más bajos se alcanzan en la fase menstrual y los más altos coincidiendo con el pico ovulatorio que se produce al final de la fase folicular. En nuestro estudio no hemos tenido en cuenta el momento del ciclo menstrual, en el cual efectuamos la toma de muestras dada la elevada prevalencia de alteraciones menstruales detectadas al inicio del estudio, lo que dificultaba a las deportistas afectadas identificar con precisión la fase del ciclo en la que se encontraban en el momento de la toma de muestras. Siendo conscientes de las limitaciones que supone el

desconocimiento de este dato, nos centramos específicamente en la detección de las deportistas cuyos niveles de E2, aún encontrándose en rango fisiológico, fueran especialmente bajos. Para ello, estipulamos como punto de corte una concentración plasmática de $E2 \leq 35$ pg/ml, considerando como hipoestradiolemia las cifras de E2 por debajo de este umbral crítico.

En nuestro caso, confirmamos la relación inversa entre los niveles de E2 y la aparición de alteraciones menstruales en el período de entrenamiento específico (3º_ESPEC), de manera que el descenso de las cifras de E2 en este período, aumentó la probabilidad de oligomenorrea y amenorrea en un 48,5% y 48,2%, respectivamente, sin que la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo contribuyese a su predicción.

Para el conjunto de los 4 grupos, E2 vs PECO correlacionan inversamente en los períodos de entrenamiento genérico ($r = -0,42$; $p < 0,01$), específico ($r = -0,48$; $p < 0,01$) y competición ($r = -0,35$; $p < 0,05$). Al analizar cada grupo deportivo en particular, confirmamos que esta correlación inversa se mantiene durante el período de entrenamiento genérico en triatletas ($r = -0,89$; $p < 0,01$) y atletas ($r = -0,87$; $p < 0,05$) y, asimismo, durante el período de entrenamiento específico en nadadoras ($r = -0,45$; $p < 0,05$). Así, en algunas de nuestras deportistas se confirma, en algún período concreto, la relación negativa que mantiene el peso corporal con los niveles de E2 de manera que a mayor peso corporal menores niveles de E2.

Para el conjunto de los 4 grupos, los niveles de E2 correlacionan inversamente con el IMC en el período de entrenamiento específico ($r = -0,29$; $p < 0,05$), de manera que al estudiar esta correlación en cada grupo deportivo en particular, comprobamos que se mantiene inversa en nadadoras, durante los períodos de transición ($r = -0,44$; $p < 0,01$) y entrenamiento específico ($r = -0,63$; $p < 0,01$) y que se vuelve positiva en triatletas durante el período de entrenamiento genérico ($r = 0,89$; $p < 0,01$).

No encontramos correlaciones E2 vs GRAS para el conjunto de los 4 grupos, pero al analizar cada grupo deportivo en particular encontramos correlaciones positivas en nadadoras durante el período de competición ($r = 0,42$; $p < 0,05$), en triatletas, durante el período de entrenamiento genérico ($r = 0,88$; $p < 0,01$) y en atletas, durante los períodos de entrenamiento específico ($r = 0,96$; $p < 0,01$) y competición ($r = 0,77$; $p < 0,05$). En nuestras deportistas se confirma que los niveles de E2 aumentan en relación con el aumento del porcentaje de grasa, o lo que es lo mismo; a mayor porcentaje de grasa corporal mayor producción de E2.

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlación directa E2 vs TESTO en el período de transición ($r = 0,25$; $p < 0,05$), de manera que al analizar cada grupo deportivo en particular, esta correlación directa se mantiene en piragüistas, durante los períodos de entrenamiento específico ($r = 0,66$; $p < 0,01$) y competición ($r = 0,82$; $p < 0,05$) y en triatletas, durante el período de entrenamiento genérico ($r = 0,82$; $p < 0,01$). Por el contrario, en

atletas se invierte esta correlación durante el período de competición ($r = -0,67$; $p < 0,05$). Los niveles de E2 en mujeres deportistas aumentan, en general, paralelamente al aumento de los niveles de testosterona. Esto puede justificarse por el aumento de la conversión de andrógenos en estrógenos, por aromatización periférica, lo que a efectos prácticos se traduce en el aumento conjunto de ambos esteroides en respuesta al entrenamiento.

Para el conjunto de los 4 grupos no encontramos correlaciones E2 vs CORT, pero al analizar cada grupo deportivo en particular, confirmamos la existencia de correlaciones inversas en piragüistas, durante el período de entrenamiento genérico ($r = -0,78$; $p < 0,05$) y en atletas, durante los períodos de transición ($r = -0,78$; $p < 0,01$), entrenamiento genérico ($r = -0,88$; $p < 0,01$). Por el contrario, en el caso de las atletas la correlación se vuelve positiva en el período de entrenamiento específico ($r = 0,87$; $p < 0,05$). Los niveles de E2 en mujeres deportistas disminuyen, en general, en relación con el aumento de los niveles de cortisol que se producen a lo largo de la temporada. Esto se justifica por el efecto inhibitorio que ejerce el cortisol sobre el eje HPO, a distintos niveles (**Rabin et al, 1988; Chrousos & Gold, 1992**). El hecho de que la relación E2 vs CORT se vuelva positiva en atletas, durante el período de entrenamiento específico, puede ser reflejo del aumento compensador de esteroides ováricos en respuesta al estado de resistencia relativa a estrógenos inducido por el aumento de cortisol que caracteriza la segunda mitad de la temporada, en la que se concentran las mayores cargas de entrenamiento y competición.

En nadadoras, los niveles de testosterona fluctúan desde un mínimo de 28,1 ng/dL (período de transición) hasta un máximo de 41,3 ng/dL (período de competición). Estos niveles aumentan significativamente desde el período de transición hasta el período de competición ($p<0,05$). Al comparar con el resto de grupos, los niveles de testosterona en nadadoras son los más bajos del período de transición, siendo significativa la diferencia con respecto a piragüistas ($p<0,05$) y triatletas ($p<0,05$).

En piragüistas, los niveles de testosterona fluctúan desde un mínimo de 26,6 ng/dL (período de entrenamiento genérico) hasta un máximo de 46,8 ng/dL (período de transición). Los niveles de testosterona en piragüistas, disminuyen en el período de entrenamiento genérico para aumentar a continuación en el período de entrenamiento específico y mantenerse a este mismo nivel durante el período de competición, sin que la variación observada sea significativa al comparar con el resto de grupos. Por último, destacar que los niveles de testosterona en el período de competición son los más altos al comparar con el resto de grupos, sin que la diferencia observada sea estadísticamente significativa.

En triatletas, los niveles de testosterona fluctúan desde un mínimo de 33,2 ng/dL (período de entrenamiento específico) hasta un máximo de 53,8 ng/dL (período de transición). Estos niveles disminuyen desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico, para a continuación aumentar ligeramente durante el período de competición sin llegar a

recuperar los valores del período de transición. Al comparar con el resto de grupos, los niveles de TESTO en triatletas son los más altos del período de transición, siendo la diferencia significativa únicamente con respecto al grupo de nadadoras ($p<0,05$).

En atletas, los niveles de testosterona fluctúan desde un mínimo de 24,9 ng/dL (período de entrenamiento genérico) hasta un máximo de 42 ng/dL (período de entrenamiento específico). Los niveles de testosterona en atletas disminuyen desde el período de transición hasta el período de entrenamiento genérico, para aumentar en el período de entrenamiento específico y mantenerse en estos mismos valores durante el período de competición. Así pues, los niveles de testosterona en atletas son significativamente más altos en el período de competición comparado con el período de transición ($p<0,05$).

La producción diaria de testosterona en mujeres sanas es de 250 μ g, siendo este valor muy inferior al documentado en hombres (7 mg/día) (**Bardin & Lipsett, 1967**), lo que da lugar a que los niveles plasmáticos de testosterona en la mujer sean, en general, inferiores a 100 ng/dL, encontrándose el rango de valores normales entre 15 - 70 ng/dL. En nuestro estudio, a pesar de las variaciones observadas, los niveles de testosterona se mantienen dentro del rango fisiológico en todos los grupos y en todos los períodos de la temporada, sin que permitan explicar la varianza de alteraciones menstruales observadas. Asimismo, la pertenencia específica a uno u otro grupo deportivo no contribuye a predecir la aparición de alteraciones menstruales en ningún período, en respuesta a la fluctuación de los niveles de testosterona. Este

hallazgo está en contradicción con lo informado por *Rickenlund et al (2004)*, que atribuyen la aparición de oligomenorrea en mujeres deportistas, al aumento de los niveles de testosterona. En nuestro caso no hemos podido confirmar este hecho pues los niveles de testosterona se han mantenido estables en todos los grupos a lo largo de la temporada. Aunque, se han descrito aumentos de andrógenos en respuesta al ejercicio, las mujeres entrenadas suelen mantener sus niveles dentro del rango normal, de manera que los niveles de andrógenos, en general, no son más altos en deportistas eumenorreicas comparadas con mujeres sedentarias. En cualquier caso no existen datos convincentes de que los niveles aumentados de andrógenos causen amenorrea de esfuerzo, pues de hecho, la mayoría de los estudios no encuentran diferencias significativas en los niveles de T, DHEA, DHEA-S o $\Delta 4$ al comparar deportistas, amenorreicas y eumenorreicas, con sedentarias eumenorreicas (*Rickenlund, 2004*).

La mayoría de la T y E2 circulan unidos a proteínas de transporte (SHBG) cuya producción se favorece por estrógenos y se inhibe por andrógenos. Los niveles plasmáticos de SHBG afectan a la actividad biológica de las hormonas esteroides, de tal forma que el hipoestronismo observado en deportistas amenorreicas disminuye las cifras de SHBG con lo cual aumentan los niveles circulantes de andrógenos con la intención de contribuir a la producción extraglandular de estrógenos por aumento de la conversión periférica y así compensar el déficit de estrógenos producidos por el ovario. Dado que las mujeres entrenadas tienen menor cantidad de grasa corporal

que las no entrenadas, es posible que conviertan menos cantidad de testosterona en E2, no contribuyendo de forma eficaz al mantenimiento de la estradiolemia y favoreciendo por tanto la aparición de alteraciones menstruales por alteración del cociente T/E2, independientemente de que los niveles de testosterona y estradiol no estén excesivamente alterados por exceso (testosterona) o por defecto (estradiol).

Para el conjunto de los 4 grupos no encontramos ninguna correlación TESTO vs PESO, pero al analizar cada grupo deportivo en particular observamos correlaciones positivas en nadadoras, durante el período de entrenamiento genérico ($r = 0,43$; $p < 0,01$) y en atletas, durante los períodos de transición ($r = 0,76$; $p < 0,05$) y competición ($r = 0,73$; $p < 0,05$). Por el contrario esta correlación se invierte en triatletas, durante los períodos de entrenamiento genérico ($r = -0,72$; $p < 0,05$) y específico ($r = -0,99$; $p < 0,01$).

Para el conjunto de los 4 grupos no encontramos ninguna correlación TESTO vs IMC, pero al analizar cada grupo deportivo en particular observamos correlaciones positivas en triatletas, durante los períodos de entrenamiento genérico ($r = 0,79$; $p < 0,05$) y específico ($r = 0,71$; $p < 0,05$).

Para el conjunto de los 4 grupos no encontramos ninguna correlación TESTO vs GRAS, pero al analizar cada grupo deportivo en particular observamos correlaciones positivas en triatletas, durante el período de entrenamiento específico ($r = 0,80$; $p < 0,05$) y en atletas, durante el período de entrenamiento genérico ($r = 0,79$; $p < 0,05$). Por el contrario, esta correlación se

invierte en piragüistas, durante el período de entrenamiento genérico ($r = -0,76$; $p < 0,05$). En general, el porcentaje de grasa disminuye en relación con el aumento de los niveles de testosterona, cuyo efecto lipolítico está ampliamente documentado (**Björntorp, 1997; Arslanian et al, 1997**).

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos correlaciones directas TESTO vs CORT en los períodos de transición ($r = 0,44$, $p < 0,01$), entrenamiento genérico ($r = 0,31$; $p < 0,01$) y competición ($r = 0,27$; $p < 0,05$). Al estudiar cada grupo deportivo en particular, esta correlación positiva se mantiene en nadadoras, durante los períodos de entrenamiento genérico ($r = 0,41$, $p < 0,05$) y competición ($r = 0,53$, $p < 0,01$), en triatletas, durante el período de entrenamiento específico ($r = 0,75$; $p < 0,05$) y en atletas, durante el período de entrenamiento genérico ($r = 0,64$; $p < 0,05$).

Los niveles de cortisol en nadadoras fluctúan desde un mínimo de 15,5 ng/mL (período de transición) hasta un máximo de 30,2 ng/mL (período de entrenamiento específico). Estos niveles, aumentan desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico para disminuir en el período de competición hasta niveles ligeramente por encima de los registrados en el período de transición. Al comparar con el resto de grupos, los niveles de cortisol en nadadoras son los más bajos del período de transición, siendo esta diferencia significativa con respecto a piragüistas ($p < 0,05$) y triatletas ($p < 0,05$).

En piragüistas, los niveles de cortisol fluctúan desde un mínimo de 24,8 ng/mL (período de transición) hasta un máximo de 46,7 ng/mL (período de competición). Estos niveles, experimentan subidas y bajadas alternas a lo largo de la temporada, aumentando en el período de entrenamiento genérico, disminuyendo en el período de entrenamiento específico y volviendo a subir de nuevo en el período de competición hasta alcanzar niveles un 60% más altos que los registrados en el período de transición. Al comparar con el resto de grupos, los niveles de cortisol en piragüistas son los más altos, tanto en el período de transición como en el de competición.

En triatletas, los niveles de cortisol fluctúan desde un mínimo de 22,3 ng/mL (período de transición) hasta un máximo de 32,4 ng/mL (período de competición). Estos niveles, aumentan desde el período de transición hasta el período de entrenamiento específico, para mantenerse a los mismos niveles durante el período de competición, sin que los niveles alcanzados sean significativamente diferentes a los registrados en el período de transición.

Por último, los niveles de cortisol en atletas fluctúan desde un mínimo de 15 ng/mL (período de entrenamiento genérico) hasta un máximo de 25,9 ng/mL (período de competición). Estos niveles, disminuyen en el período de entrenamiento genérico con respecto al período de transición, para aumentar a continuación en los períodos de entrenamiento específico y competición y terminar alcanzando niveles significativamente más altos que los registrados en el período de transición.

El rango de valores normales de cortisol en persona sanas, medido por la mañana en ayunas, es de 5 – 25 ng/mL. En nuestro caso, para el conjunto de los 4 grupos estos valores fluctúan, a lo largo de la temporada, desde un mínimo de 19,3 ng/mL (período de transición) hasta un máximo de 28,7 ng/mL (período de entrenamiento específico), sin que la variación de estas cifras contribuya a explicar la aparición de alteraciones menstruales en ninguno de los grupos. Por otro lado, esto es lo que cabía esperar, pues los niveles medios de cortisol para el conjunto de los 4 grupos, solo aumentan ligeramente por encima del límite superior de la normalidad desde el período de transición hasta el período de competición.

Las mujeres con AHF presentan hipersecreción de cortisol con aumento de la amplitud de los pulsos durante el día (amenorrea psicógena/nutricional) y/o por la noche (amenorrea asociada al ejercicio) (**Laughlin & Yen, 1996; Loucks et al, 1989; Suh et al, 1988**), produciéndose aumento de los niveles medios de cortisol en 24 h, sin que llegue a alterarse su ritmo circadiano. Este aumento del nivel plasmático de cortisol refleja el enlentecimiento de su depuración metabólica, así como el incremento de su producción corticosuprarrenal (**Walsh et al, 1981**). El *feed-back* negativo ejercido por el cortisol sobre las células corticotropas hipofisarias no está alterado, lo que sustenta la posibilidad de la existencia de un mecanismo central como causa de hiperactividad del eje HPA (**Mortola et al, 1989**). Esto es compatible con la hipersecreción de CRF como mecanismo subyacente a la activación del eje corticotropo (**Hotta et al, 1986; Kaye et al, 1987**). Por otro lado, la

demostración de una regulación a la baja de los receptores celulares para glucocorticoides en muchas mujeres con AHF (**Kontula et al, 1982**), podría explicar la ausencia de manifestaciones clínicas por exceso de cortisol.

Loucks & Hovarth (1984) no encuentran diferencias significativas en los niveles basales de cortisol al comparar corredoras eumenorreicas y amenorreicas y **Glass et al (1987)** informan que los niveles de cortisol son diferentes cuando se comparan corredoras eumenorreicas y amenorreicas, si bien los valores basales son ligeramente superiores en las segundas. **Ding et al (1988)** realizaron el seguimiento de 71 deportistas, durante 6 meses, a las que tomaron muestras de sangre semanalmente. Al final de estudio informaron de un 27% de casos de amenorrea en relación con el aumento de las cifras de cortisol producido en respuesta al entrenamiento. Aunque el aumento de cortisol puede causar amenorrea de esfuerzo, las evidencias al respecto no son del todo concluyentes.

Tanto el estrés emocional como las deficiencias nutricionales, se asocian con activación del eje HPA y alteración del ritmo circadiano de cortisol (**Gold et al, 1986; Ruppercht et al, 1989**). La respuesta del eje HPA, con aumento de la secreción de glucocorticoides y catecolaminas, representa la principal respuesta neuroendocrina-metabólica al estrés (**Axelrod & Reisine, 1984; Swanson & Mogenson, 1981**), siendo un elemento esencial de esta respuesta la liberación de corticoliberina (CRF) por el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo. El CRF altera la función reproductora al reducir los niveles circulantes de LH, la frecuencia de pulsos de GnRH y

suprimir rápidamente la actividad pulsátil del generador hipotalámico de GnRH (*Rivier & Vale, 1984; Petraglia et al, 1987; Gambacciani et al, 1986; Olster & Ferin, 1987; Nikolarakis et al, 1986; Williams et al, 1990*). Los efectos de CRF sobre las neuronas secretoras de GnRH están mediados por la activación de opiáceos endógenos, independientemente del hipercortisolismo (*Gindoff & Ferin, 1987; Petraglia et al, 1986; Xiao et al, 1989*).

Aunque las atletas amenorreicas tienen mayores niveles basales de cortisol y mayor aumento en respuesta al ejercicio, comparadas con eumenorreicas (cuyo nivel de cortisol basal y post-esfuerzo es independiente de la fase menstrual) (*Kanaley et al, 1992*), la asociación entre hipercortisolismo y amenorrea en deportistas, depende más de la hipersecreción endógena de CRF que del aumento de cortisol (*Magiakou et al, 1997*). Así, la activación del eje HPA en mujeres deportistas, con o sin la presencia de alteración menstrual, representa un mecanismo compensador en respuesta al déficit de combustible metabólico. *Duclos (1998)* demuestra que la deportista de alto nivel, que entrena a diario o cada dos días, no presenta aumento de las cifras basales de cortisol tras un día sin practicar deporte, a pesar de la activación repetida y prolongada del eje corticotropo. La deportista, entrenada en resistencia, tiene valores de cortisol normales a las 8 h am, un ritmo nictameral de cortisol normal y la excreción de CLU de 24 h normal. La cortisolemia se mantiene normal, incluso si la deportista practica deporte hasta 20 h/sem. La deportista entrenada no sufre hipercorticismismo, pues el organismo pone en marcha mecanismos de

protección frente a los potenciales efectos deletéreos de una exposición repetida a elevadas concentraciones de cortisol. Estudios con sujetos que practican ejercicio de baja intensidad, muestran un aumento mínimo o nulo de cortisol, excepto cuando disminuye la concentración plasmática de glucosa, como sucede durante el ejercicio prolongado (**Inder & Wittert, 2005**), cifrándose el umbral de glucosa plasmática que previene el aumento de cortisol, en ≥ 3.3 mmol/L (59.5 mg/dL) (**Tabata et al, 1985**).

Para el conjunto de los 4 grupos, encontramos una correlación positiva CORT vs PECO en el período de competición ($r= 0,30$; $p<0,05$). Asimismo, al estudiar cada grupo deportivo en particular, encontramos correlaciones positivas en nadadoras, durante el período de competición ($r= 0,62$; $p<0,05$), en piragüistas, durante el período de entrenamiento genérico ($r=0,81$; $p<0,05$) y en triatletas, durante el periodo de competición ($r= 0,67$; $p<0,05$). En el caso concreto de las piragüistas, la correlación se vuelve negativa en el período de entrenamiento específico ($r= - 0,54$; $p<0,05$).

En nuestras deportistas, las correlaciones CORT vs IMC son idénticas a las correlaciones CORT vs PESO, encontrando una correlación positiva en el período de competición ($r= 0,30$; $p<0,05$) para el conjunto de los 4 grupos. Al estudiar cada grupo deportivo en particular, encontramos correlaciones positivas en nadadoras, durante el período de competición ($r= 0,62$; $p<0,05$), en piragüistas, durante el período de entrenamiento genérico ($r=0,81$; $p<0,05$) y en triatletas, durante el periodo de competición ($r= 0,67$; $p<0,05$). En el caso

concreto de las piragüistas, la correlación se vuelve negativa en el período de entrenamiento específico ($r = -0,54$; $p < 0,05$).

Para el conjunto de los 4 grupos, no encontramos correlaciones significativas CORT vs GRAS, pero al estudiar cada grupo deportivo en particular encontramos correlaciones positivas, durante el período de entrenamiento específico, en triatletas ($r = 0,67$; $p < 0,05$) y atletas ($r = 0,74$; $p < 0,05$). El cortisol es una hormona de estrés liberada en respuesta a las elevadas exigencias metabólicas a las que está sometidas nuestras deportistas, y cuyo significado biológico, entre otros, es permitir la liberación de glucosa y ácidos grasos a la circulación a partir de los depósitos de glucógeno y lípidos del organismo. Por otro lado, contribuye a la reabsorción de agua y sodio a nivel renal, favoreciendo la retención de líquidos en el compartimento intersticial, que se traduce en la formación de edemas. Finalmente, contribuye negativamente a la sensibilidad insulínica (efecto diabetógeno), por lo cual el aumento de sus niveles, aunque sea moderado, puede favorecer el aumento de peso a expensas de tejido adiposo y agua.

Así, en el caso de nuestras nadadoras, el aumento de peso en el período de competición, a expensas del aumento del porcentaje graso, podría justificarse en base a: 1) el aumento de los niveles de leptina producida por el tejido adiposo; 2) el aumento de los niveles de testosterona que, junto al aumento de GH, ve favorecida su conversión a estrógenos en el tejido adiposo; 3) el aumento de los niveles de E2, por aumento de la conversión periférica

de andrógenos, que favorece la formación de edemas en el tejido adiposo y, finalmente, 4) el aumento de los niveles de cortisol que, a pequeña escala, puede contribuir, a la resistencia a la acción de los esteroides gonadales con el consiguiente aumento compensatorio de su concentración plasmática, como acabamos de ver. Así, es probable que la suma de todas estas variaciones hormonales predisponga a la ganancia de peso observada en este grupo deportivo concreto.

Por último, destacar que en el caso de las piragüistas el aumento de cortisol en el período de entrenamiento específico coincide con la disminución de peso que se produce en este período. Esto probablemente se debe a las peculiaridades del entrenamiento que sigue este grupo, pues tradicionalmente consta de 2 fases claramente diferenciadas. La primera fase, se centra en la condición física general, potenciando la fuerza y la resistencia muscular, así como la capacidad aeróbica, lo que se traduce en aumento de peso a expensas de la masa muscular, con disminución del porcentaje graso (especialmente en canoistas). La segunda fase concede, inicialmente, más importancia al entrenamiento aeróbico y a la eficacia del sistema cardiovascular, con ejercicios de velocidad y resistencia sobre distancias que varían desde 400 a 3000 m, mientras que al final se realiza una preparación en agua para trabajar la técnica y mantener la forma física, siendo en esta época donde se produce la reducción de peso en este grupo deportivo, fundamentalmente a expensas de tejido adiposo (**Hagerman, 1984; Yoshiga & Higuchi, 2003**).

VI. Conclusiones

Conclusiones

- Las variaciones de peso e IMC a lo largo de la temporada, no favorecen la incidencia de alteraciones menstruales.
- El bajo porcentaje de grasa corporal al inicio de la temporada (período de transición), contribuye a la prevalencia de alteraciones menstruales.
- Las variaciones del porcentaje de grasa a lo largo de la temporada, no favorecen la incidencia de alteraciones menstruales.
- Los bajos niveles de LEP al inicio de la temporada (período de transición), favorecen la incidencia de amenorrea.
- Los bajos niveles de PRL en la primera mitad de la temporada (períodos de transición y entrenamiento genérico), favorecen la incidencia de amenorrea.
- El incremento de los niveles de GH al final de la temporada (período de competición), favorece la incidencia amenorrea.
- La variación de los niveles de IGF-1 a lo largo de la temporada, no contribuye a explicar el aumento de la incidencia de alteraciones menstruales.

- El aumento de los niveles de LH en el período de transición, favorece la incidencia de oligomenorrea y la disminución de sus niveles en el período de entrenamiento genérico, favorece la incidencia de amenorrea.
- La disminución de los niveles de E2 en la segunda mitad de la temporada (período de entrenamiento específico), favorece la incidencia tanto de oligomenorrea como de amenorrea.
- Los niveles de testosterona se mantienen estables a lo largo de la temporada y no contribuyen a explicar el aumento de la incidencia de alteraciones menstruales.
- La fluctuación de los niveles de cortisol a lo largo de la temporada, no contribuye a explicar el aumento de la incidencia de alteraciones menstruales.
- En mujeres deportistas de alto nivel se producen alteraciones menstruales, con diferente incidencia en función del grupo deportivo considerado, y cuya frecuencia es máxima en la segunda mitad de la temporada (período de entrenamiento específico), coincidiendo con los mayores volúmenes e intensidades de entrenamiento. Asimismo, el bajo porcentaje de grasa corporal, los bajos niveles de LEP, PRL y E2, el aumento o disminución de los niveles de LH, así como el aumento de los niveles de GH, predisponen a la aparición de dichas alteraciones.

VII. Bibliografía

- Abalovich M, Levalle O, Hermes R, et al (1999).** Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid*, 9(9):857–863.
- Ackerman KE, et al (2012).** Higher ghrelin and lower leptin secretion are associated with lower LH secretion in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and controls. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302(7):E800–6.
- Ackland T, Landers B, Smith D (1998).** Anthropometric profiles of elite triathletes. *J Sci Med Sport*, 1:52–6.
- ACSM (2005).** Manual del Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM) para la valoración y prescripción del ejercicio. Ed. Paidotribo. Barcelona.
- Adams PJ (2008).** Menstruation in Adolescents: What's normal? Medscape J of Med, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2644006>.
- Adashi EY, Resnick CE, Rosenfeld RG (1990).** Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-II hormonal action in cultured rat granulosa cells: Mediation via type I but not type II IGF receptors. *Endocrinology*, 126:216.
- Adachi S, Yamada S, Takatsu Y, Matsui H, Kinoshita M, Takase K, Sugiura H, Ohtaki T, Matsumoto H, Uenoyama Y, Tsukamura H, Inoue K, Maeda K (2007).** Involvement of anteroventral periventricular metastin/kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats. *J Reprod Dev*, 53:367–378.
- Adhikari A & McNeely E (2015).** Anthropometric Characteristic, Somatotype and Body Composition of Canadian Female Rowers. *American Journal of Sports Science*. Vol. 3, No. 3, pp.61-66.
- Adlercreutz H, Härkönen M, Kuoppasalmi K, Kosunen K, Näveri H & Rehnén S (1976).** Physical activity and hormones. *Advances in cardiology*, 18, 144.
- Agostini R (1994).** La mujer deportista. *Clinicas de Medicina Deportiva*; Ed. Interamericana-McGraw-Hill.
- Ahima RS, Harlan RE (1992).** Glucocorticoid receptors in LHRH neurons. *Neuroendocrinology*, 56(6):845–850.
- Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK (2000).** Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol*, 21:263–307.
- Anderson KE, Keppas A, Conney AH et al (1984).** The influence of dietary protein and carbohydrate on the principal oxidative biotransformations of estradiol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 59:103.
- Anderson, SE, Dallal, GE, & Must, A (2003).** Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics*, 111(4), 844–850.
- Angeli A, Minetto M, Dovio A, Paccotti P (2004).** The overtraining syndrome in athletes: a stress-related disorder. *J Endocrinol Invest*, 27(6):603–12.
- Antel J & Cumming, GR (1969).** Effect of emotional stimulation on exercise heart rate. *Research Quarterly. American Association for Health, Physical Education and Recreation*, 40(1), 6–10.
- Antoni FA, Holmes MC, Makara GB, Kerteszi M, Laszlo FA. (1984).** Evidence that the effects of arginine-8-vasopressin (AVP) on pituitary corticotropin (ACTH) release are mediated by a novel type of receptor. *Peptides*, 5(3):519–22.
- Argente J et al (1997).** Multiple Endocrine Abnormalities of the Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Axis in Patients with Anorexia Nervosa: Effect of Short- and Long-Term Weight Recuperation 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(7), 2084–2092.
- Arvat E, Maccario M, Di Vito L et al (2001).** Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 86(3):1169–74.
- Asa SL, Kovacs K, Laszlo FA, Domokos I, Ezrin C (1986).** Human fetal adenohypophysis: Histologic and immunocytochemical analysis. *Neuroendocrinology*, 43:308–316.
- Askari H, Liu J, Dagogo-Jack S (2000).** Hormonal regulation of human leptin in vivo: effects of hydrocortisone and insulin. *Inter J Obes*, 24:1254–9.
- Askari H, Liu J, Dagogo-Jack S (2005).** Energy adaptation to glucocorticoid-induced hyperleptinemia in human beings. *Metabolism*. 54:876–80.
- Askari H, Tykodi G, Liu J, Dagogo-Jack S (2010).** Fasting plasma leptin level is a surrogate measure of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 95:3836–43.

Avlonitou E, Georgiou E, Douskas G, Louizi A (1997). Estimation of body composition in competitive swimmers by means of three different techniques. *Int J Sports Med*, Jul; 18(5):363-8.

Axelrod, J., & Reisine, T. D. (1984). Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*, 224(4648), 452-459.

Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*, 89:2745-2749.

Bachmann GA, & Kemmann E (1982). Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a college population. *American journal of obstetrics and gynecology*, 144(1), 98-102.

Bahamondes L, Saboya W, Tambascia M, et al (1979). Galactorrhea, infertility, and short luteal phases in hyperprolactinemic women: early state of amenorrhea-galactorrhea? *Fertil Steril*, 32:476-477, 1979.

Baker ER (1981). Menstrual dysfunction and hormonal status in athletic women: a review. *Fertil Steril*, Dec; 36(6):691-6.

Balasch J and Vanrell JA (1987). Corpus luteum insufficiency and infertility, a matter of controversy. *Hum Repr*, 2, 557-567.

Balint-Perić LA, Prelević GM (1997). Changes on prolactin levels with the menopause: the effects of estrogen/androgen and calcitonin treatment. *Gynecol Endocrinol*, 11:275-280.

Ball MF, el-Khodary, AZ & Canary JJ (1972). Growth hormone response in the thinned obese. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 34, 498-511.

Ballard PL (1979). Glucocorticoids and differentiation. In Baxter, JD & Rousseau, GG (Eds), *Glucocorticoid Hormone Action*, New York: Springer.

Balogh A, Kauf E, Volland R, Gräser G, Klinger G & Oettel M (2000). Effects of two oral contraceptives on plasma levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and growth hormone (hGH). *Contraception*, 62(5), 259-269.

Balsa JA, Sanchez-Franco F, Pazos F, Lara JL, Lorenzo MJ, Maldonado G, Caicedo L (1998). Direct action of serotonin on prolactin, growth hormone, corticotrophin, and luteinizing hormone release in cocultures of anterior and posterior pituitary lobes: autocrine and / or paracrine action of vasoactive intestinal peptide. *Neuroendocrinology*, 68: 326-333.

Bang P, Brandt J, Degerblad M, Enberg G, Kaijser L, Thoren M, et al (1990). Exercise-induced changes in insulin-like growth factors and their low molecular weight binding protein in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency. *Eur J Clin Invest*, 20:285-292.

Bankir L (2001). Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V1a and V2 receptor-mediated effects. *Cardiovasc Res*, 51(3):372-90.

Baratta M (2002). Leptin—from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Medical Science Monitor*, 8(12), RA282-RA292.

Barbieri RL (1992). Clinical applications of GnRH and its analogues. *Trends Endocrinol Metab*. Jan-Feb;3(1):30-4.

Bardin CW & Lipsett MB (1967). Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries. *Journal of Clinical Investigation*, 46(5), 891.

Barinaga, M, Yamonoto, G, Rivier, C, Vale, W, Evans, R & Rosenfeld, MG (1983). Transcriptional regulation of growth hormone gene expression by growth hormone-releasing factor. *Nature*, 306, 84-5.

Barstow TJ, Buchthal C, Zanconato S, Cooper DM (1994). Changes in potential controllers of human skeletal muscle respiration during incremental calf exercise. *J Appl Physiol*, 77:2169-2176.

Barwich, D, Rettenmeier, A, & Weicker, H (1982). Serum level of so-called “stress hormones” in athletes after short-term consecutive exercise. *International Journal of Sports Medicine*, 3, S8.

Bates SH, Stearns WH, Dundon TA, et al (2003). Stat3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature*, 421(6925):856-9.

Baumann, G, Shaw, MA, & Winter, RJ (1987). Absence of the plasma growth hormone-binding protein in Laron-type dwarfism*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 65(4), 814-816.

Baumann G, Shaw MA, Amburn K (1989). Regulation of plasma growth hormone binding proteins in health and disease. *Metabolism*, 38:683-689.

Baumann, G. (1994). Growth hormone-binding proteins: state of the art. *Journal of endocrinology*, 141(1), 1-6.

- Baxter RC (1991).** Physiological roles of IGF binding proteins. In: Spencer EM, ed. *Modern Concepts of Insulin-Like Growth Factors*. Elsevier Science Publishing, New York, pp. 371–380.
- Baxter-Jones ADG & Helms PJ (1996).** Effects of training at a young age: a review of the training of young athletes (TOYA) study. *Pediatr Exerc Sci* 8:310–327.
- Beals, KA, & Manore, MM (2002).** Disorders of the female athlete triad among collegiate athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 12, 281–293.
- Bearn JA & Raven PW (1993).** Neuroendocrine developments in psychiatric research. In KERWIN, R. (Ed.), *Cambridge Medical Reviews: Neurobiology and Psychiatry*, pp. 71–5, Cambridge: Cambridge University Press.
- Beck–Peccoz P, Brucker–Davis F, Persani L et al (1996).** Thyrotropin– secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 17: 610.
- Behnke, AR & Wilmore, JH (1974).** Evaluation and Regulation of body build and composition. *New Jersey: Prentice-Hall, Inc.*
- Beitins IZ, McArthur JW, Turnbull BA, Skrinar GS and Bullen BA (1991).** Exercise induces two types of human luteal dysfunction, conformation by urinary free progesterone. *J Clin Endocrinol Metab*, 72, 1350–1358.
- Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y et al (1978).** Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypophthalamic GnRH. *Science*. Nov 10; 202(4368):631–3.
- Ben-Jonathan N & Hnasko R (2001).** Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev*, 22: 724–763.
- Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, Firestone S, Chu L, Hintz RL (1981).** Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. *Science*, 212(4500):1279–81.
- Berga SL, Mortola JF, Girton L et al (1989).** Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. Feb; 68(2):301–8.
- Berle P (1973).** Comparative studies on the metabolic effects of some parameters of carbohydrate and lipid metabolism after intravenous administration of human placental lactogen, human prolactin and growth hormone. *Acta Endocrinol [Suppl] (Copenh)* 173:104.
- Bermann, M, Jaffe, CA, Tsai, W, DeMott-Friberg R & Barkan, AL (1994).** Negative feedback regulation of pulsatile growth hormone secretion by insulin-like growth factor I. Involvement of hypothalamic somatostatin. *Journal of Clinical Investigation*, 94, 138–45.
- Berneis K, Vosmeer S, Keller U (1996).** Effects of glucocorticoids and of growth hormone on serum leptin concentration in man. *Eur J Endocrinol*, 135: 663–5.
- Bianco AC, Silva JE (1987).** Intracellular conversion of thyroxine to triiodothyronine is required for the optimal thermogenic function of brown adipose tissue. *J Clin Invest*, 79: 295–300.
- Bianda TL, Glatz Y, Boeni-Schnetzler M, Froesch ER, Schmid C (1997).** Effects of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I on serum leptin in GH-deficient adults. *Diabetologia*, 40: 363–4.
- Bicknell AB (2008).** The tissue-specific processing of pro-opiomelanocortin. *J Neuroendocrinol*, 20(6):692–9.
- Biller BJ, Boyd AE III, Molitch ME, et al (1980).** Galactorrhea syndromes. In Post KD, Jackson IMD, Reichlin S, editors: *The Pituitary Adenoma*, New York, Plenum Medical Book Co., pp 65–90.
- Binsbergen, CJV, Bennink, HJC, Odink, J, Haspels, AA, & Koppeschaar, HP (1990).** A comparative and longitudinal study on endocrine changes related to ovarian function in patients with anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71(3), 705–711.
- Bjorbaek C, Elmquist JK, Michl P, et al (1998).** Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. *Endocrinology*, 139(8):3485–91.
- Bloom SR, Johnson RH, Park DM, Rennie MJ, Sulaiman WR (1976).** Differences in the metabolic and hormonal response to exercise between racing cyclists and untrained individuals. *J Physiol. Jun*, 258(1):1–18.
- Blomstrand E, Celsing F, Newsholme EA (1988).** Changes in plasma concentrations of aromatic and branched chain amino acids during sustained exercise in man and their possible role in fatigue. *Acta Physiol Scand*, 133:115–121.
- Bobbert T, Brechtel L, Mai K, et al. (2005).** Adaptation of the hypothalamic-pituitary hormones during intensive endurance training. *Clin Endocrinol*, 63(5):530–6.

- Boccuzzi G, Angeli A, Bisbocci D, Fonzo D, Giadano GP, Ceresa F (1975).** Effect of synthetic luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) on the release of gonadotropins in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 40(5):892-895.
- Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I (1996).** Effect of fasting on serum leptin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 81: 3419-23.
- Boisvert P, Brisson G, Perinnet F (1993).** Effect of plasma prolactin on sweat rate and sweat composition during exercise in men. *Am J Physiol*, 264: 816-820.
- Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly P (1998).** Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev*, 19:225-268.
- Bonen A, Ling WY, MacIntyre KP, Neil R, McGrail JC, Belcastro AN (1979).** Effects of exercise on the serum concentrations of FSH, LH, progesterone, and estradiol. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, Sep; 42(1):15-23.
- Bonen A, Belcastro AN, MacIntyre K, Gardner J (1980).** Hormonal responses during intense exercise preceded by glucose ingestion. *Can J Appl Sport Sci*, 5(2):85-90.
- Bonen, A, MacIntyre, K, Becastro, AN & Pierce, G (1981).** Effect of reduced hepatic and muscle glycogen depots on substrate and endocrine response during menstrual cycles of teenage athletes. *J Appl Physiol*, 50:545-551.
- Bonen A, Haynes FJ, Watson-Wright W, Sopper MM, Pierce GN, Low MP & Graham TE (1983).** Effects of menstrual cycle on metabolic responses to exercise. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 55 no. 5, 1506-1513.
- Bonen A (1992).** Recreational exercise does not impair menstrual cycles: a prospective study. *Int J Sports Med*, Feb; 13(2):110-120.
- Bonen A (1994).** Exercise-induced menstrual cycle changes. A functional, temporary adaptation to metabolic stress. *Sports Med*, Jun; 17(6): 373-392.
- Bonifazi M, Mencarelli M, Fedele V, et al (2009).** Glucocorticoid receptor mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells in high trained compared to low trained athletes and untrained subjects. *J Endocrinol Invest*; 32(10):816-20.
- Borer KT, Nicoski DR & Owens V (1986).** Alteration of Pulsatile Growth Hormone Secretion by Growth-Inducing Exercise: Involvement of Endogenous Opiates and Somatostatin*. *Endocrinology*, 118(2), 844-850.
- Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Negrão AB, Gold P, Chrousos GP (1997).** Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 83:280-3.
- Bosco C, Tihanyi J, Rivalta L, Parlato G, Tranquilli C, Pulvirenti G, Foti C, Viru M, Viru A (1996).** Hormonal responses in strenuous jumping effort. *Jpn J Physiol*, Feb; 46(1):93-8.
- Bosco C, Colli R, Bonomi R, von Duvillard SP, Viru A (2000).** Monitoring strength training: neuromuscular and hormonal profile. *Med Sci Sport Exerc*, 32: 2002-2008.
- Bouassida A et al. (2010).** Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med*, 44(9):620-30.
- Bouissou P, Brisson GR, Peronnet F, Helie R, Ledoux M (1987).** Inhibition of exercise-induced blood prolactin response by acute hypoxia. *Can J Sport Sci*, 12: 49-50.
- Boulware SD, Tamborlane WV, Rennert NJ, Gesundheit N, Sherwin RS (1994).** Comparison of the metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor- I and insulin. Dose-response relationships in healthy young and middle-aged adults. *J Clin Invest*, 93:1131-9.
- Bouret SG (2010).** Neurodevelopmental actions of leptin. *Brain Res*, 1350:2-9.
- Bourgeois J, Claessens AL, Janssens M, Van Renterghem B, Loos R, Thomis M, Philippaerts R, Lefevre J, Vrijens J (2001).** Anthropometric characteristics of elite female junior rowers. *J Sports Sci*, Mar; 19(3):195-202.
- Bousfield JR, Jia I, Ward DN (2006).** Gonadotropins: chemistry and biosynthesis. In: *Physiology of reproduction*. Neill JD (ed), Elsevier-Academic Press, chapter 30:1581-1634
- Bowers, CY, Momany, FA, Reynolds, GA & Hong A (1984).** On the *in vitro* and *in vivo* activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. *Endocrinology*, 114, 1537-45.

Bowers, C.Y., Reynolds, G.A., Durham, D., Barrera, C.M., Pezzoli, S.S. & Thorner, M.O. (1990). Growth hormone (GH)-releasing peptide stimulates GH release in normal men and acts synergistically with GH-releasing hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 70, 975-82.

Braund W, Roeger DC, Judd SJ (1984). Synchronous secretion of luteinizing hormone and prolactin in the human luteal phase: neuroendocrine mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*, 58:293-297.

Brisson GR, Ledoux M, Péronnet F, Dulac S, DeCarufel D, Volle MA, Rainville J, Audet A (1991). Prolactinemia in exercising athletes. *Horm Res*, 15: 218-223.

Brisson G, Peronnet F, Perrault H, Boisvert P, Massicotte D, Gareau R (1991). Prolactinotropic effects of endogenous and exogenous heat loads in human male adults. *J Appl Physiol*, 70: 1351-1355.

Broocks A, Pirke KM, Schweiger U, Tuschl, RJ, Laessle, RG, Strowitzki, T & Jeschke D (1990). Cyclic ovarian function in recreational athletes. *Journal of Applied Physiology*, 68(5), 2083-2086.

Brown MR, Fisher LA (1990). Regulation of the autonomic nervous system by corticotropin-releasing factor. Paper presented at corticotropin-releasing factor: basic and clinical studies of a neuropeptide; Boca Raton.

Brownstein MJ, Russell JT, Gainer H (1980). Synthesis, transport, and release of posterior pituitary hormones. *Science*, 207(4429):373-8.

Brunner S, Schmid D, Zang K, Much D, Knoefel B, Kratzsch J, Amann-Gassner U, Bader BL, Hauner H (2014). Breast milk leptin and adiponectin in relation to infant body composition up to 2 years. *Pediatr Obes*, 10(1), 67-73.

Buckingham JC, Smith T and Loxley HD (1992). The control of ACTH secretion. In James VHT (Ed.), *The Adrenal Gland*, 2nd Edn, pp. 131-158, New York: Academic Press.

Buckingham JC (2006). Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *Br J Pharmacol*, 147 Suppl 1:S258-68.

Buckler JMH (1972). Exercise as a screening test for growth hormone release. *Acta endocrinologica*, 69(2), 219-229.

Buckler JMH (1973). The relationship between changes in plasma growth hormone levels and body temperature occurring with exercise in man. *Biomedicine/[publiée pour l'AAICG]*, 19(5), 193.

Bugard, P, Henry, M, Plas, F, & Chailley-Bert, P (1961). Les corticoïdes et l'aldostérone dans l'effort prolongé du sportif. Indication avec les métabolismes. *Revue Pathologie générale et de Physiologie clinique*, 61, 159-174.

Buijs RM (1978). Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. Pathways to the limbic system, medulla oblongata and spinal cord. *Cell Tissue Res*, 192(3):423-5.

Bullen BA, Skrinar GS, Beitins IZ, Carr DB, Reppert SM, Dotson CO, Fencel MD, Gervino EV, McArthur JW (1984). Endurance training effects on plasma hormonal responsiveness and sex hormone excretion. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 56 no. 6, 1453-1463.

Bullen Beverly A, Skrinar Gary S, Beitins Inese Z, et al (1985) Induction of menstrual disorders by strenuous exercise in untrained women. *The New England Journal of Medicine* 312: 1349-53.

Bunt, JC, Boileau, RA, Bahr, JM & Nelson, RA (1986). Sex and training differences in human growth hormone during prolonged exercise. *Journal of Applied Physiology*, 61, 1796-1801.

Bunt JC, Bahr JM, Bemben DA (1987). Comparison of estradiol and testosterone levels during and immediately following prolonged exercise in moderately active and trained males and females. *Endocr Res*, 13:157-172.

Buono MJ, Yeager JE, Hodgdon JA (1986). Plasma adrenocorticotropin and cortisol responses to brief high-intensity exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 61 no. 4, 1337-1339.

Burger HG, Igarashi M (1988). Inhibin: definition and nomenclature, including related substances. *J Clin Endocrinol Metab*, Apr; 66(4): 885-6.

Buvat J & Buvat-Herbaut M (1990). Ovulation disturbances in athletes and their mechanisms. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 20(7), 899-907.

Callies F, Fassnacht M, van Vlijmen JC, Huebler D, Seibel MJ, Arlt W, Allolio B (2001). Dehydroepiandrosterone replacement in females with adrenal insufficiency: effects of body composition, serum leptin, bone turnover, and exercise capacity. *Med Sci Sports Exerc*, 33:1968-1972.

Canda A (2007). Estimación de la estatura a partir de longitudes corporales en el adulto joven. Aplicación en la población con minusvalías físicas. *Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid*.

- Canda A (2012).** Variables antropométricas de la población deportista española. *Consejo Superior de Deportes (CSD)*.
- Canda et al (2013).** Características morfológicas del triatleta según sexo, categoría y nivel competitivo. *Apunts Med Esport*, 49 (183): 75 – 84.
- Cappon JP, Ipp E, Brasel JA & Cooper DM (1993).** Acute effects of high fat and high glucose meals on the growth hormone response to exercise. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 76(6), 1418-1422.
- Cappon J, Brasel JA, Mohan S, Cooper DM (1994).** Effect of brief exercise on circulating insulin-like growth factor-I. *J Appl Physiol*, 76:1418–1422.
- Cara JF, Rosenfield RL, Furlanetto RW (1987).** A longitudinal study of the relationship of plasma somatomedin-C concentration to the pubertal growth spurt. *Am J Dis Child*, 141:562–4.
- Cara JF, Fan J, Azzarello J, Rosenfeld RG (1990).** Insulin-like growth factor-I enhances luteinizing hormone binding to rat ovarian theca-interstitial cells. *J Clin Invest*, 86: 560.
- Carani C, Isidori AM, Granata A, et al (2005).** Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(12):6472–6479.
- Carlberg KA, Buckman MT, Peake GT and Riedesel M (1983).** A survey of menstrual function in athletes. *Eur J Appl Physiol*, 51, 211–222.
- Caro, JF, Sinha, MK, Kolaczynski, JW, Zhang, PL, & Considine, RV (1996).** Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*, 45(11), 1455-1462.
- Caro JF, Kolaczynski JW, Nyc e MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV (1996).** Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 348: 159–61.
- Carr BR, Mason JI (1988).** The effects of alpha-human atrial natriuretic polypeptide on steroidogenesis by fetal zone cells of the human fetal adrenal gland. *Am J Obstet Gynecol*, 159(6):1361–5.
- Carter JE (1970).** The somatotypes of athletes—a review. *Hum Biol*, Dec, 42(4):535-69. Review.
- Carter JN, Tyson JE, Warne GL, et al (1977).** Adrenocortical function in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab*, 45:973–980.
- Carter JEL & Heath BH (1991).** Somatotyping. Development and applications. *Cambridge: Cambridge University Press*.
- Carter JEL & Ackland TR (1994).** Kinanthropometry in Aquatic Sports. *USA: Human Kinetics*.
- Casabiell X, Pineiro V, Tome MA, Peino R, Dieguez C, Casanueva FF (1997).** Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab*. 82:4270–3.
- Casanueva, F. F., Dieguez, C., Popovic, V., Peino, R., Considine, R. V., & Caro, J. F. (1997).** Serum immunoreactive leptin concentrations in patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Biochemical and molecular medicine*, 60(2), 116-120.
- Castracane VD, Kraemer RR, Franken MA, Kraemer GR, Gimpel T (1998).** Serum leptin concentration in females: effect of age, obesity, and estrogen administration. *Fertil Steril*, 70:472–477.
- Cecconi S, Rucci N, Scaldaferrì ML, et al (1999).** Thyroid hormone effects on mouse oocyte maturation and granulosa cell aromatase activity. *Endocrinology*, 140(4):1783–1788.
- Chalew, SA, Lozano, RA, Armour, KM & Kowarski, AA (1992).** Reduction of plasma insulin levels does not restore integrated concentration of growth hormone to normal in obese children. *International Journal of Obesity*, 16, 459-63.
- Chang FE, Richards SR, Kim MH, et al (1984).** Twenty-four hour prolactin profiles and prolactin responses to dopamine in long distance running women. *J Clin Endocrinol Metab*, 58:631–635.
- Chang, FE, Dodds, WG, Sullivan, M, Kim, MH & Malarkey, WB (1986).** The acute effects of exercise on prolactin and growth hormone secretion: comparison between sedentary women and women runners with normal and abnormal menstrual cycles. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 62, 551-6.
- Chan JL, Heist K, DePaoli AM, et al. (2011).** The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest*, 111 (9):1409–21.
- Chan LF, Metherell LA, Clark AJ (2011).** Effects of melanocortins on adrenal gland physiology. *Eur J Pharmacol*, 660(1):171–80.

Chaning CP, Schaerf FW, Anderson LD, Tsafiriri A (1979). Ovarian follicular and luteal physiology. *International Review of Physiology*, 22:177-201.

Chapman. IM, Hartman, ML, Pezzoli, SS, Harrell, FE Jr, Hintz, RL, Alberti, KGMM & Thorner, MO (1997). Effect of ageing on the sensitivity of growth hormone secretion to insulin-like growth factor (IGF-I) negative feedback. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 2996-3004.

Chapman. IM, Hartman, ML, Pieper, KS, Skiles, EH, Pezzoli, SS, Hintz, RL & Thorner, MO (1998). Recovery of growth hormone release from suppression by exogenous insulin-like growth factor (IGF)±I: evidence for a suppressive action of free rather than bound IGF-I. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 2836-42.

Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RI, Morgenstern JP (1996). Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*, 84:491-5.

Cheung CY (1983). Prolactin suppresses luteinizing hormone secretion and pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone by a direct action at the anterior pituitary. *Endocrinology* 113:632-638.

Chrousos GP & Gold PW (1992). The concepts of stress system disorders: Overview of behavioral and physical homeostasis. *JAMA*, 267:1244-1252.

Christensen NJ, Galbo H (1983). Sympathetic nervous system activity during exercise. *Annu Rev Physiol*, 45:139-53.

Ciccarelli E, Savino L, Carlevatto V, et al (1988). Vertebral bone density in non-amenorrhoeic hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol* 28:1-6, 1988.

Clark RG, Jansson JO, Isaksson O, Robinson IC (1985). Intravenous growth hormone: growth responses to patterned infusions in hypophysectomized rats. *J Endocrinol*, 104(1):53-61.

Clarkson J, Herbison AE (2006). Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*, 147:5817-5825.

Clarkson J, d'Anglemont de Tassigny X, Moreno AS, Colledge WH, Herbison AE (2008). Kisspeptin-GPR54 signaling is essential for preovulatory gonadotropin-releasing hormone neuron activation

and the luteinizing hormone surge. *J Neurosci*, 28:8691-8697.

Clasey, JL, Hartman, ML, Pezzoli, SS, Weltman, A, Veldhuis, JD & Thorner, MO (1995). The hypsomatotropism associated with obesity is reversed by five days of fasting. *Program of the 77th Meeting of the Endocrine Society*, 155, abstract P1-172.

Clasey, JL, Weltman, A, Weltman, JY, Chapman, IM, Pezzoli, SS, Teates, CD, Bouchard, C, Thorner, MO & Hartman, ML (1997). Abdominal visceral fat (AVF) is related to 24-hour growth hormone (GH) release in both young and older men and women. *Program of the 79th Meeting of the Endocrine Society*, 107, abstract OR 29-3.

Clemens JA, Roush ME, Fuller RW (1978). Evidence that serotonin neurones stimulate secretion of prolactin releasing factor. *Life Sci*, 22: 2209-2213.

Clemmons, DR & Underwood, LE (1991). Nutritional regulation of IGF-I and IGF binding proteins. *Annual Review of Nutrition*, 11, 393-412.

Clemmons DR (2004). The relative roles of growth hormone and IGF-1 in controlling insulin sensitivity. *J Clin Invest*, 113:25-7.

Cobb KL, Bachrach LK, Greendale G, Marcus R, Neer RM, Nieves J, Sowers MF, Brown BW, Jr, Gopalakrishnan G, Leutters C et al (2003). Disordered eating, menstrual irregularity and bone mineral density in female athletes. *Med Sci Sport Exerc*, 35, 711-719.

Coggan AR, Kohrt WM, Spina R J, Kirwan JP, Bier DM & Holloszy JO (1992). Plasma glucose kinetics during exercise in subjects with high and low lactate thresholds. *Journal of applied physiology*, 73(5), 1873-1880.

Cohen B, Novick D, Rubinstein M (1996). Modulation of insulin activities by leptin. *Science*, 274: 1185-8.

Colledge WH (2009). Kisspeptins and GnRH neuronal signalling. *Trends Endocrinol Metab*, 20:115-121.

Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chruynk BA, Surwit RS (1996). Role of leptin in fat regulation. *Nature*; 380:677.

Cordido, F, Dieguez, C & Casanueva, FF (1990). Effect of central cholinergic neurotransmission enhancement by pyridostigmine on the growth hormone secretion elicited by clonidine, arginine, or hypoglycemia in normal and obese subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 70, 1361-70.

- Cordido, F, Peñalva, A, Dieguez, C & Casanueva, FF (1993).** Massive growth hormone (GH) discharge in obese subjects after the combined administration of GH-releasing hormone and GHRP-6: evidence for a marked somatotroph secretory capability in obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 76, 819-23.
- Corr, M, De Souza, MJ, Toombs, RJ, & Williams, NI (2011).** Circulating leptin concentrations do not distinguish menstrual status in exercising women. *Human reproduction*, 26(3), 685-694.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al (1996).** Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 334(5):292-5.
- Considine RV, Nyce MR, Kolaczynski JW, Zhang PL, Ohannesian JP, Moore Jr JH, Fox JW, Caro JF (1997).** Dexamethasone stimulates leptin release from human adipocytes: unexpected inhibition by insulin. *J Cell Biochem*, 65:254-8.
- Constantini, NW & Warren, MP (1994).** Special problems of the female athlete. *Baillière's clinical rheumatology*, 8(1), 199-219.
- Constantini NW & Warren MP (1995).** Menstrual Dysfunction in Swimmers: A Distinct Entity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80(9): 2740-4.
- Constantini NW & Hackney AC (2013).** Endocrinology of physical activity and sport. *Humana Press*.
- Contreras LN, Masini AM, Danna MM, et al (1996).** Glucocorticoids: their role on gonadal function and LH secretion. *Minerva Endocrinol*, 21(2):43-46.
- Convertino VA, Keil LC, Bernauer EM, Greenleaf JE (1981).** Plasma volume, osmolality, vasopressin, and renin activity during graded exercise in man. *J Appl Physiol*, 50:123-128.
- Cope CL & Black E (1958).** The production rate of cortisol in man. *Br Med J*, 1:1020-4.
- Corpas E, Harman SM, Blackman MR (1993).** Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev*, 14(1):20-39.
- Corr M, et al (2011).** Circulating leptin concentrations do not distinguish menstrual status in exercising women. *Hum Reprod*, 2011; 26(3):685-94.
- Counts, DR, Gwirtsman, H, Carlsson, LM, Lesem, M, & Cutler Jr, GB (1992).** The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(3), 762-767.
- Courteix D, Rieth N, Thomas T, et al. (2007).** Preserved Bone Health in Adolescent Elite Rhythmic Gymnasts despite Hypoleptinemia. *Horm Res*, 68:20-7.
- Crandall ME, Gregg CM (1986).** In vitro evidence for an inhibitory effect of atrial natriuretic peptide on vasopressin release. *Neuroendocrinology*, 44(4):439-45.
- Crockford PM & Salmon PA (1970).** Hormones and obesity: changes in insulin and growth hormone secretion following surgically induced weight loss. *Canadian Medical Association Journal*, 103, 147-50.
- Csermely T, Halvax L, Schmidt E, Zambo K, Vadon G, Szabo I and Szilagyi A (2002).** Occurrence of osteopenia among adolescent girls with oligo/amenorrhea. *Gynecol Endocrinol*, 2, 99-105.
- Cumming DC & Rebar RW (1983).** Exercise and reproductive function in women. *Am J Ind Med*, 4:113.
- Cumming DC & Rebar RW (1985).** Hormonal changes with acute exercise and with training in women. *Sem Reprod Endocrinol*, 3:55-64.
- Cumming DC & Wheeler GD (1990).** Exercise - associated changes in reproduction: a problem common to women and men. In Reisch RE. *Adipose Tissue and Reproduction*. Basel, Karger, pp 125 - 135
- Cupss TR, Gerrard TL, Falkoff RJ, Whalen G & Fauci AS (1985).** Effects of in vitro corticosteroids on B-cell activation, proliferation and differentiation. *Journal of Clinical Investigation*, 75, 754-761.
- Currel Aguilá N (2013).** Normalidad y alteraciones de la menstruación en adolescentes. *Pediatr Integral XVII (3): 161-170*
- D'Anglemonet de Tassigny X, Fagg LA, Carlton MB, Colledge WH (2008).** Kisspeptin can stimulate gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release by a direct action at GnRH nerve terminals. *Endocrinology*, 149:3926-3932.
- Daftary SS & Gore AC (2005).** IGF-1 in the brain as a regulator of reproductive neuroendocrine function. *Experimental Biology and Medicine*, 230(5), 292-306.
- Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M (1996).** Plasma leptin and insulin

relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes*, 45: 695–8.

Dagogo-Jack S, Selke G, Melson AK, Newcomer JW (1997). Robust leptin secretory responses to dexamethasone in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:3230–3.

Dagogo-Jack S, Franklin SC, Vijayan A, Liu J, Askari H, Miller SB (1998). Recombinant human insulin-like growth factor-I (IGF-I) therapy decreases plasma leptin concentration in patients with chronic renal insufficiency. *Int J Obes*, 22:1110–5.

Dagogo-Jack S (1999). Regulation and possible significance of leptin in humans: leptin in health and disease. *Diabetes Rev*, 7:23–38.

Dagogo-Jack S (2001). Human leptin regulation and promise in pharmacotherapy. *Curr Drug Targets*, 2:181–95.

Dagogo-Jack S, Umamaheswaran I, Askari H, Tykodi G (2003). Leptin response to glucocorticoid occurs at physiological doses and is abolished by fasting. *Obes Res*, 11:232–7.

Dagogo-Jack S, Tykodi G, Umamaheswaran I (2005). Inhibition of cortisol biosynthesis decreases circulating leptin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 90:5333–5.

Dagogo-Jack (2015). Leptin. Regulation and clinical applications. *Springer International Publishing Switzerland*.

Dalamaga M, Chou SH, Shields K, Papageorgiou P, Polyzos SA & Mantzoros CS (2013). Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: current evidence and therapeutic perspectives. *Cell metabolism*, 18(1), 29–42.

Dale E, Gerlach DH, Wilhite AL (1979). Menstrual Dysfunction in Distance Runners. *Obstetrics & Gynecology*, 54(1).

Daly W, Seegers CA, Rubin DA, Dobridge JD, Hackney AC (2005). Relationship between stress hormones and testosterone with prolonged endurance training. *Eur J Appl Physiol*, 93: 375–380.

Dallman MF, Akana SF, Cascio CS, Darlington DN, Jacobson L & Levin N (1987). Regulation of ACTH secretion: variations on a theme of B. *Recent Progress in Hormone Research*, 43, 113–167.

Danhaive PA & Rousseau GG (1988). Evidence for sex-dependent anabolic response to androgenic steroids mediated by muscle glucocorticoid receptors in the rat. *J Steroid Biochem, Jun*, 29(6):575–81.

Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, et al (2010). Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol*, 31 (3):377–93.

Daughaday WH, & Trivedi B (1987). Absence of serum growth hormone binding protein in patients with growth hormone receptor deficiency (Laron dwarfism). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(13), 4636–4640.

Davies CT & Few JD (1973). Effects of exercise on adrenocortical function. *J Appl Physiol*, Dec; 35(6):887–91.

Davies CT & Few JD (1976). Effect of hypoxia on the adrenocortical response to exercise in man. *J Endocrinol*, Oct, 71(1):157–158.

Davis JM, Bailey SP, Woods JA, Galiano FJ, Hamilton MT, Bartoli WP (1992). Effects of carbohydrate feedings on plasma free tryptophan and branched-chain amino acids during prolonged cycling. *Eur J Appl Physiol*, 65: 513–519.

Davoren JB, Kasson BO, Li CH, Hsueh AJW (1986). Specific insulin-like growth factor (IGF) I- and II-binding sites on rat granulosa cells. *Endocrinology*, 119: 2155.

Dawson-Hughes B, Stern D, Goldman J & Reichlin S (1986). Regulation of growth hormone and somatomedin-C secretion in postmenopausal women: effect of physiological estrogen replacement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 63, 424–32.

Decourt C, Tillet Y, Caraty A, Franceschini I, Briant C (2008). Kisspeptin immunoreactive neurons in the equine hypothalamus: interactions with GnRH neuronal system. *J Chem Neuroanat*, 36:131–137.

Del Pozo E & Falaschi P (1980). Prolactin and cyclicity in polycystic ovary syndrome. *Prog Reprod Biol*, 6:252–259.

De Marinis L, Folli G, D'Amico C, Mancini A, Sambo P, Tofani A, Oradei A & Barbarino A (1988). Differential effects of feeding on the ultradian variation of the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in normal subjects and patients with obesity and anorexia nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 66, 598–604.

De Meirleir KL, Baeyens L, L'Hermite-Balériaux M, L'Hermite M, Hollmann W (1985). Exercise-induced prolactin release is related to anaerobiosis. *J Clin Endocrinol Metabol*, 60: 1250–1252.

Demura R, Ono M, Demura H, et al (1982). Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 β -estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*, 54:1246–1250.

De Paoli AM, Mantzoros CS (2011). Leptin administration to overweight and obese subjects for six months increases free leptin concentrations but does not alter circulating hormones of the thyroid and IGF axes during weight loss induced by a mild hypocaloric diet. *Eur J Endocrinol*, 165:249–54.

Desgorces FD, et al (2004). Leptin response to acute prolonged exercise after training in rowers. *Eur J Appl Physiol*, 91(5–6):677–81.

De Souza MJ et al (1991). Adrenal activation and the prolactin response to exercise in eumenorrheic and amenorrheic runners. *J Appl Physiol*, 70(6):2378–87.

De Souza MJ, Arce JC, Nulsen JC (1995). Efectos del entrenamiento físico sobre los esteroides sexuales. En: Luciano A & Metzger DA (1995). Infertilidad y medicina de la reproducción. *Clínicas de Norteamérica* (Spanish ed.).

De Souza MJ, Miller BE, Loucks AB, et al. (1998). High Frequency of Luteal Phase Deficiency and Anovulation in Recreational Women Runners: Blunted Elevation in Follicle-Stimulating Hormone Observed during Luteal- Follicular Transition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(12):4220–32.

De Souza MJ, vanHeest JL, Demers L and Lasley BL (2003). Luteal phase deficiency in recreational runners, evidence for a hypometabolic state. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 37–346.

De Souza MJ (2003). Menstrual disturbances in athletes, A focus on luteal phase defects. *MedSci Sport Exerc*, 35, 1553–1563.

De Souza MJ, et al. (2004). Fasting ghrelin levels in physically active women: relationship with menstrual disturbances and metabolic hormones. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(7):3536–42.

De Souza MJ, Lee Daniel K, Van Heest Jaci L, et al (2007) Severity of energy-related menstrual disturbances increases in proportion to indices of energy conservation in exercising women. *Fertil Steril*, 88:971–5.

De Souza MJ, et al (2010). High prevalence of subtle and severe menstrual disturbances in exercising women: confirmation using daily hormone measures. *Hum Reprod*, 25(2):491–503.

Dessypris A, Kuoppasalmi K, Adlercreutz H (1976). Plasma cortisol, testosterone, androstenedione and luteinizing hormone (LH) in a non-competitive marathon run. *Journal of Steroid Biochemistry*, Volume 7, Issue 1, January 1976, Pages 33–37.

Deuster PA, Kyle SB, Moser PB, et al. (1986). Nutritional intakes and status of highly trained amenorrheic and eumenorrheic women runners. *Fertility and Sterility*, 46: 636–43.

Devesa J, Diaz MJ, Tresguerres JAF, Arce V & Lima L (1991). Evidence that $\alpha 2$ -adrenergic pathways play a major role in growth hormone (GH) neuroregulation: $\alpha 2$ -adrenergic agonism counteracts the inhibitory effect of muscarinic cholinergic receptor blockade on the GH response to GH-releasing hormone, while $\alpha 2$ -adrenergic blockade diminishes the potentiating effect of increased cholinergic tone on such stimulation in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 73, 251–6.

Devol, DL, Rotwein P, Sadow JL, Novakofski J, & Bechtel PJ (1990). Activation of insulin-like growth factor gene expression during work-induced skeletal muscle growth. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 259(1), E89–E95.

De Vries GJ, Buijs RM, Van Leeuwen FW, Caffé AR, Swaab DF (1985). The vasopressinergic innervation of the brain in normal and castrated rats. *J Comp Neurol*, 233(2):236–54.

De Vries HA (1986). Physiology of Exercise: for Physical Education and Athletics. 4th ed. *Mc Brown Company Publishers, Dubuque, Iowa*.

Diamond F, Eichler D, Mayes D, Jorgensen V, Duckett G, Hu C, Cuthbertson D, Root A (2000). Leptin binding activity (LBA) in plasma of nondiabetic and diabetic adolescents and obese children: relation to auxologic and hormonal data. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 13:141–8.

Diaz A, Laufer MR, & Breech LL (2006). American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics*, 118(5), 2245–2250.

Dill DB (1959). Regulation of the heart rate. In: Rosenbaum FF & Belknap EL. Work and the heart. *Ed Paul B Hoeber Inc*.

Dirlewanger M, Di Vetta V, Giusti V, Schneiter P, Jequier E, Tappy L (1999). Effect of moderate physical activity on plasma leptin concentrations in humans. *Eur J Appl Physiol*, 79:331–335.

Dogterom J, Snijdwint FG, Buijs RM (1978). The distribution of vasopressin and oxytocin in the rat brain. *Neurosci Lett*, 9(4):341–6.

Dohanics J, Smith MS, Blackburn RE, Verbalis JG (1994). Osmotic inhibition of prolactin secretion in rats. *J Neuroendocrinol*, 6: 291–298.

Donahoo WT, Jensen DR, Yost TJ, Eckel RH (1997). Isoproterenol and somatostatin decrease plasma leptin in humans: a novel mechanism regulating leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:4139–43.

Donnelly MJ, Holly JM (1996). The role of IGFBP-3 in the regulation of IGFBP-4 proteolysis. *J Endocrinol*, 149:R1–R7.

Donnelly P, White C (2000). Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotrophic hypogonadism with replacement thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 52(2):197–201.

Dorrington JH, Gore-Langton RE (1982). Antigonadal action of prolactin: further studies on the mechanism of inhibition of follicle-stimulating hormone-induced aromatase activity in rat granulosa cell cultures. *Endocrinology*, 110:1701–1707.

Drake TS, O'Brien WF, Tredway DR (1980). Pituitary response to LHRH in hypothyroid women. *Obstet Gynecol*, 56(4):488–491.

Drew FL (1961). The epidemiology of secondary amenorrhea. *J Chronic Dis*, 14:396–401.

Drinkwater BL, et al. (1984). Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. *N Engl J Med*, 311(5):277–81.

Duclos M, Corcuff JB, Arsac L, et al. (1998). Corticotroph axis sensitivity after exercise in endurance-trained athletes. *Clin Endocrinol*, 48(4):493–501.

Duclos M, Corcuff JB, Ruffie A, Roger P, Manier G (1999). Rapid leptin decrease in immediate post-exercise recovery. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 50:337–342.

Duclos M, Corcuff JB, Pehourcq F, Tabarin A (2001). Decreased pituitary sensitivity to glucocorticoids in endurance-trained men. *Eur J Endocrinol*, 144(4):363–8.

Duclos M, Guinot M, Colsy M, et al. (2007). High risk of adrenal insufficiency after a single articular steroid injection in athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 39(7):1036–43.

Duentzer E, Hellendall M, Schrader C (1930). The Influence of Physical Education Activities upon Constitution, Child-Bearing and Menstruation of Women. *The Journal of Health and Physical Education*, Vol. 1, Iss. 9.

Dufaux B, Assmann G, Order U, Hoederath A & Hollmann W (1981). Plasma Lipoproteins, Hormones, and Energy Substrates During the First Days After Prolonged Exercise*. *International Journal of Sports Medicine*, 2(04), 256–260.

Dumalska I, Wu M, Morozova E, Liu R, vanden Pol A, Alreja M (2008). Excitatory effects of the puberty-initiating peptide kisspeptin and group I metabotropic glutamate receptor agonists differentiate two distinct subpopulations of gonadotropin-releasing hormone neurons. *J Neurosci*, 28:8003–8013.

Durnin J, VGA & Womersley J (1974). Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *British Journal of Nutrition*, 32 (1), pp. 77–97.

Dušek T (2001). Influence of high intensity training on menstrual cycle disorders in athletes. *Croat Med J*, 42(1), 79–82.

Elbers JMH, Asscheman H, Seidell JC, Frolich M, Meinders AE, Gooren LJG (1997). Reversal of the sex difference in serum leptin levels upon cross-sex hormone administration in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:3267–70.

Eliakim A, et al. (1996). Physical fitness, endurance training, and the growth hormone-insulin-like growth factor I system in adolescent females. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(11): 3986–92.

Eliakim A, Brasel JA, Barstow TJ, Mohan S, Cooper DM (1998). Fitness and the growth hormone-insulinlike growth factor-I axis in adolescent males. *Med Sci Sports Exerc*, 30:512–517.

Eliakim A, Brasel JA, Cooper DM (1999). GH response to exercise: assessment of the pituitary refractory period, and relationship with circulating components of the GH-IGF-1 axis in adolescent females. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 12:47–55.

Elias M (1981). Serum cortisol, testosterone, and testosterone-binding globulin responses to competitive fighting in human males. *Aggressive Behavior*, Vol 7(3), 215–224.

Elias AN, Pandian MR, Wang L, Suarez E, James N, Wilson AF (2000). Leptin and IGF-I levels in unconditioned male volunteers after shortterm exercise. *Psychoneuroendocrinology*, 25:453–461.

Elias CF (2012). Leptin action in pubertal development: recent advances and unanswered questions. *Trends Endocrinol Metab*, 23:9-15.

Ellison PT, Lager C (1986). Moderate recreational running is associated with lowered salivary progesterone profiles in women. *Am J Obstet Gynecol*, 154: 1000-3.

Ellison PT (1990). Human ovarian function and reproductive ecology: new hypotheses. *Am Anthropol*, 92,933–952.

Enea C, et al. (2011). Circulating androgens in women: exercise-induced changes. *Sports Med*, 41(1):1–15.

Erdelyi GJ (1962). Gynecological survey of female athletes. *J Sports Med Phys Fit*, 2:174-9.

Erdelyi GJ (1976). Effects of exercise on the menstrual cycle. *The Physician and Sports medicine* 4: 79–81.

Espey LL, Lipner H (1994). Ovulation. In: *Knobil E, Neill JD, editors. The physiology of reproduction. New York: Raven.*

Essig DA, Alderson NL, Ferguson MA, Bartoli WP, Durstine JL (2000). Delayed effects of exercise on the plasma leptin concentration. *Metabolism*, 49:395–399.

Evans WS, Borges JLC, Vance ML, Kaiser DL, Rogol AD, Furlanetto R, Rivier J, Vale W & Thorner MO (1984). Effects of human pancreatic growth hormone-releasing factor-40 on serum growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and somatomedin-C concentrations in normal women throughout the menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 59, 1006-10.

Exton JH (1979). Regulation of gluconeogenesis by glucocorticoids. In Baxter JD & Rousseau GG (Eds), *Glucocorticoid Hormone Action*, New York: Springer.

Exton MS, Tillmann HC, Krüger T, Koch M, Paulson E, Knapp W, Hartmann U, Schedlowski M (2001). Coitus-induced orgasm stimulates prolactin secretion in healthy subjects. *PNEC*, 26: 287–294.

Fain JN, Kovacev VP & Scow RO (1965). Effect of growth hormone and dexamethasone on lipolysis and metabolism in isolated fat cells of the rat. *Journal of Biological Chemistry*, 240(9), 3522-3529.

Fain JH (1979). Inhibition of glucose transport in fat cells and activation of lipolysis by glucocorticoids. In Baxter JD & Rousseau GG (Eds), *Glucocorticoid Hormone Action*, pp. 547–560, New York: Springer.

Faria ACS, Bekenstein LW, Booth RA, Vaccaro VA, Asplin CM, Veldhuis JD, Thorner MO & Evans, WS (1992). Pulsatile growth hormone release in normal women during the menstrual cycle. *Clinical Endocrinology*, 36, 591-6.

Faria CD, Castro RB, Longui CA, et al. (2010). Impact of prolonged low-grade physical training on the in vivo glucocorticoid sensitivity and on glucocorticoid receptor-alpha mRNA levels of obese adolescents. *Horm Res Paediatr*, 73(6):458–64.

Farrell PA, Kjaer M, Bach FW, Galbo H (1987). Beta-endorphin and adrenocorticotropin response to supramaximal treadmill exercise in trained and untrained males. *Acta Physiol Scand*, Aug; 130(4):619-25.

Fatouros I, Chatzinikolaou A, Paltoglou G, et al. (2010). Acute resistance exercise results in catecholaminergic rather than hypothalamic-pituitary-adrenal axis stimulation during exercise in young men. *Stress*, 13(6): 461–8.

Fauci AS (1979). Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of glucocorticoids. In Baxter JD & Rousseau GG (Eds), *Glucocorticoid Hormone Action*, New York: Springer.

Fazeli PK, Misra M, Goldstein M, Miller KK & Klibanski A (2010). Fibroblast growth factor-21 may mediate growth hormone resistance in anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(1), 369-374.

Fazeli PK, Klibanski A (2014). Determinants of GH resistance in malnutrition. *J Endocrinol*, 220(3):R57–65.

Feicht CB, Johnson TS, Martin BJ, Sparkes KE and Wagner WW, Jr (1978). Secondary amenorrhea in athletes. *Lancet*, 2, 1145–1146.

Fellmann N, Bedu M, Boudet G, Mage M, Sagnol M, Pequignot JM, Claustrat B, Brun J, Peyrin L, Coudert J (1992). Inter-relationships between pituitary-adrenal hormones and catecholamines during a 6-day Nordic ski race. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 64(3):258-65.

Felsing NE, Brasel JA & Cooper DM (1992). Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75, 157-62.

- Feltus FA, Groner B, Melner MH (1999)**. Stat5-mediated regulation of the human type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/ Δ 5- Δ 4 isomerase gene activation by prolactin. *Mol Endocrinol*, 13:1084–1093.
- Feng YJ, Shalts E, Xia LN et al (1991)**. An inhibitory effects of interleukin-1 α on basal gonadotropin release in the ovariectomized monkey: reversal by a corticotropin-releasing factor antagonist. *Endocrinology*. Apr;128(4):2077–82.
- Ferin M (1996)**. The menstrual cycle: an integrative view. In: *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds). Raven Press NY, chapter 6: 103.
- Ferin M (1999)**. Clinical review 105: Stress and the reproductive cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. Jun; 84(6):1768–74.
- Ferin M (2006)**. Stress and the reproductive system. In: *Physiology of reproduction*, Neill JD (ed), Academic Press, chapter 48:2627.
- Ferrari P (2003)**. Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 17(4):575–89.
- Few JD, Imms FJ and Weiner JC (1975)**. Pituitary-adrenal response to static exercise in men. *Clin Sci*. 49:201–20.
- Few JD, Worsley DE (1975)**. Human-pituitary-adrenal response to hyperthermia. *J Endocrinol*, Jul; 66(1):141–2.
- Few JD, Cashmore GC, Turton G (1980)**. Adrenocortical response to one-leg and two-leg exercise on a bicycle ergometer. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 44(2):167–74.
- Filaire E, Rouveix M, Bouget M, & Pannafieux C (2007)**. Prévalence des troubles du comportement alimentaire chez le sportif. *Science & Sports*, 22(3), 135–142.
- Filicori M, Santoro N, Merriam GR, Crowley WF (1986)**. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 62: 1136.
- Fisher LA, Rivier J, Rivier C, Spiess J, Vale W, Brown MR (1982)**. Corticotropin-releasing factor (CRF): central effects on mean arterial pressure and heart rate in rats. *Endocrinology*, 110(6):2222–4.
- Fisher JS, Van Pelt RE, Zinder O, Landt M, Kohrt WM (2001)**. Acute exercise effect on postabsorptive serum leptin. *J Appl Physiol*, 91:680–68.
- Fishman J, Boyar RM, Hellman L (1975)**. Influence of body weight on estradiol metabolism in young women. *J Clin Endocrinol Metab*, 41:989.
- Fisker S, Vahl N, Jørgensen JOL, Christiansen JS & érskov H (1997)**. Abdominal fat determines growth hormone-binding protein levels in healthy nonobese adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 123–8.
- Flamm SD, Taki J, Moore R, Lewis SF, Keech F, Maltais F, et al (1990)**. Redistribution of regional and organ blood volume and effect on cardiac function in relation to upright exercise intensity in healthy human subjects. *Circulation*, 81:1550–1559.
- Florkowski CM, Collier GR, Zimmet PZ, Livesey JH, Espiner EA, Donald RA (1996)**. Low-dose growth hormone replacement lowers plasma leptin and fat stores without affecting body mass index in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 45:769–73.
- Flower RJ (1986)**. The mediators of steroid action. *Nature*, 320, 20–21.
- Foradori CD, Coolen LM, Fitzgerald ME, Skinner DC, Goodman RL, Lehman MN (2002)**. Colocalization of progesterone receptors in parvocellular dynorphin neurons of the ovine preoptic area and hypothalamus. *Endocrinology*, 143:4366–4374.
- Fortune JE, Rivera GM, Evans AC et al (2001)**. Differentiation of dominant versus subordinate follicles in cattle. *Biol Reprod*, Sep; 65(3):648–54.
- Fouque D, Juillard L, Lasna Y, Tabakian A, Laville M, Joly M-O, Laville M (1998)**. Acute leptin regulation in end-stage renal failure: the role of growth hormone and IGF-1. *Kidney Int*, 54:932–47.
- Fournier PE, Stalder J, Mermillod B, et al. (1997)**. Effects of a 110 kilometers ultra-marathon race on plasma hormone levels. *Int J Sports Med*, 18:252–256.
- Fox SR, Hoefer MT, Bartke A, et al (1987)**. Suppression of pulsatile LH secretion, pituitary GnRH receptor content and pituitary responsiveness to GnRH by hyperprolactinemia in the male rat. *Neuroendocrinology*, 46:350–359.
- Franca SC, Barros Neto TL, Agresta MC, et al. (2006)**. Divergent responses of serum testosterone and cortisol in athlete men after a maratón race. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 50:1082–1087.

- Franceschini I, Lomet D, Cateau M, Delsol G, Tillet Y, Caraty A (2006).** Kisspeptin immunoreactive cells of the ovine preoptic area and arcuate nucleus co-express estrogen receptor alpha. *Neurosci Lett*, 401:225–230.
- Francis KT (1979).** Effect of water and electrolyte replacement during exercise in the heat on biochemical indices of stress and performance. *Aviat Space Environ Med*, Feb; 50(2):115-9.
- Franchimont P, Channing CP (1981).** Intra-gonadal Regulation of Reproduction. *London: Academic Press*.
- Franchimont P, Dourcy C, Legros JJ (1976).** Prolactin levels during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol*, 5:643–650.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G (2000).** Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev*, 80: 1523–1631.
- Frewin DB, Frantz AG & Downey JA (1976).** The effect of ambient temperature on the growth hormone and prolactin response to exercise. *Aust J Exp Biol Med Sci*, 54, 97-101.
- Friedrich N, Alte D, Völzke H et al (2008).** Reference ranges of serum IGG-1 and IGBP-3 levels in a general adult population : results of the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Growth Horm IGF Res*, Jun, 18(3) :228-37.
- Friend K, Iranmanesh A & Veldhuis JD (1996).** The orderliness of the growth hormone (GH) release process and the mean mass of GH secreted per burst are highly conserved in individual men on successive days. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 3746-53.
- Frisch RE & Revelle R (1971).** Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche. *Archives of disease in childhood*, 46(249), 695-701.
- Frisch Rose E, McArthur Janet W (1974).** Menstrual Cycles: Fatness as a Determinant of Minimum Weight for Height Necessary for Their Maintenance or Onset. *Science*, 185: 949-5.
- Frisch RE, Gotz-Welbergen AV, McArthur JW et al (1981).** Delayed menarche and amenorrhea in college athletes in relation to age of onset of training. *JAMA*, 246: 1559-63.
- Frisch RE (1988).** Fatness and fertility. *Scientific American*, 258 (3): 88-95.
- Fritz MA & Speroff L (2011).** Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility 8th ed. *Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia USA*.
- Fryburg DA, Weltman A, Jahn LA, Weltman JY, Samojlik E, Hintz RL & Veldhuis JD (1997).** Short-term modulation of the androgen milieu alters pulsatile, but not exercise- or growth hormone (GH)-releasing hormone-stimulated GH secretion in healthy men: impact of gonadal steroid and GH secretory changes on metabolic outcomes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 3710-19.
- Frystyk J, Vestbo E, Skjaerbaek C, Mogensen CE, Orskov H (1995).** Free insulin-like growth factors in human obesity. *Metabolism*, 44 Suppl 4:37–44.
- Fukata J, Diamond D, & Martin JB (1985).** Effects of rat growth hormone (rGH)-releasing factor and somatostatin on the release and synthesis of rGH in dispersed pituitary cells. *Endocrinology*, 117, 457-67.
- Fujimoto VY, Clifton DK, Cohen NL, et al (1990).** Variability of serum prolactin and progesterone levels in normal women: the relevance of single hormone measurements in the clinical setting. *Obstet Gynecol*, 76:71–78.
- Fuqua JS, Rogol AD (2013).** Neuroendocrine alterations in the exercising human: implications for energy homeostasis. *Metabolism*, 62(7):911–21.
- Gabriel H, Schwarz L, Steffens G, Kindermann W (1992).** Immunoregulatory hormones, circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations before and after endurance exercise of different intensities. *Int J Sports Med*, Jul, 13(5):359-66.
- Galbo H, Holst JJ and Christensen NJ (1979).** The effect of different diets and of insulin on the hormonal response to prolonged exercise. *Acta Physiologica Scandinavica* Volume 107, Issue 1, pages 19–32, September.
- Galbo H, Christensen NJ, Mikines KJ, Sonne B, Hilsted J, Hagen C, Fahrenkrug J (1981).** The effect of fasting on the hormonal response to graded exercise. *J Clin Endocrinol Metab*, Jun; 52(6):1106–1112.
- Galbo H (1983).** Hormonal and metabolic adaptation to exercise. New York, NY: *George Thieme Verlag*.
- Galliven EA, Singh A, Michelson D, Bina S, Gold PW, Deuster PA (1997).** Hormonal and metabolic responses to exercise across time of day and menstrual cycle phase. *J Appl Physiol*, Dec; 83(6):1822–31.

- Gambacciani M, Yen SSC., & Rasmussen DD (1986).** GnRH release from the mediobasal hypothalamus: in vitro inhibition by corticotropin-releasing factor. *Neuroendocrinology*, 43(4), 533-536.
- Gambacciani M, Liu JH, Swartz WH, Tueros VS, Rasmussen DD, Yen SS (1987).** Intrinsic pulsatility of ACTH release from the human pituitary in vitro. *Clin Endocrinol*, 26(5):557-63.
- Gardner DG, Hane S, Trachewsky D, Schenk D & Baxter JD (1986).** Atrial natriuretic peptide mRNA is regulated by glucocorticoids in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 139, 1047-1054.
- Gelato MC, Pescovitz OH, Cassorla F, Loriaux DL & Merriam GR (1984).** Dose-response relationships for the effects of growth hormone-releasing factor \pm (1 \pm 44)-NH₂ in young adult men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 59, 197-201.
- Georgopoulos NA, Rottstein L, Tsekouras A, et al. (2011).** Abolished circadian rhythm of salivary cortisol in elite artistic gymnasts. *Steroids*, 76(4):353-7.
- Gindoff PR & Ferin M (1987).** Endogenous Opioid Peptides Modulate the Effect of Corticotropin-Releasing Factor on Gonadotropin Release in the Primate*. *Endocrinology*, 121(3), 837-842.
- Ginther OJ, Beg MA, Bergfelt DR et al (2001).** Follicle selection in monovular species. *Biol Reprod*, Sep; 65(3):638-47.
- Gingerich S, Wang X, Lee PK, Dhillon SS, Chalmers JA, Koletar MM, Belsham DD (2009).** The generation of an array of clonal, immortalized cell models from the rat hypothalamus: analysis of melatonin effects on kisspeptin and gonadotropin inhibitory hormone neurons. *Neuroscience*, 162:1134-1140.
- Glass MR, Shaw RW, Butt WR, et al (1975).** An abnormality of oestrogen feedback in amenorrhoea-galactorrhoea. *British Medical J*, 3:274-275.
- Gold PW, Loriaux DL, Roy A, Kling MA, Calabrese JR, Kellner CH & Chrousos GP (1986).** Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. *New England Journal of Medicine*, 314(21), 1329-1335.
- Golden NH, Kreitzer P, Jacobson MS, Chasalow FI, Schebendach J, Freedman SM, & Shenker IR (1994).** Disturbances in growth hormone secretion and action in adolescents with anorexia nervosa. *The Journal of pediatrics*, 125(4), 655-660.
- Goluboff LH, Ezrin C (1969).** Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 29:1533-1541.
- Gomez-Merino D, Chennaoui M, Drogou C, Guezennec CY (2003).** Immune and hormonal changes following intense military training. *Mil Med*, 168: 1034-1038.
- Gong D-W, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD (1996).** Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *J Biol Chem*, 271:3971-4.
- Gong DW, He Y, Karas M, Reitman M (1997).** Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, beta3-adrenergic agonists, and leptin. *J Biol Chem*, 272:24129-32.
- Goodman RL, Lehman MN, Smith JT, Coolen LM, de Oliveira CV, Jafarzadehshirazi MR, Pereira A, Iqbal J, Caraty A, Ciofi P, Clarke IJ (2007).** Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the ewe express both dynorphin A and neurokinin B. *Endocrinology*, 148:5752-5760.
- Gordon JS, Wu CH, Mikhail G (1979).** Daily plasma prolactin in various gynecologic endocrinopathies. *Fertil Steril*, 31:385-391.
- Gorrigan RJ, Guasti L, King P, Clark AJ, Chan LF (2011).** Localisation of the melanocortin-2-receptor and its accessory proteins in the developing and adult adrenal gland. *J Mol Endocrinol*, 46(3):227-32.
- Gotshalk LA, Loebel CC, Nindl BC, et al (1997).** Hormonal responses of multisets versus single-set heavy-resistance exercise protocols. *Can J Appl Physiol*, 22: 244-255.
- Gottsche ML, Clifton DK & Steiner RA (2006).** Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Molecular and cellular endocrinology*, 254, 91-96.
- Goubillon ML, Forsdike RA, Robinson JE, Ciofi P, Caraty A, Herbison AE (2000).** Identification of neurokinin B-expressing neurons as a highly estrogen-receptive, sexually dimorphic cell group in the ovine arcuate nucleus. *Endocrinology*, 141:4218-4225.
- Graber AL, Ney RL, Nicholson WE, Island DP & Liddle GW (1965).** Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *Journal of Clinical Endocrinology*, 25, 11-16.

Grattan DR, Jasoni CL, Liu X, et al (2007). Prolactin regulation of GnRH neurons to suppress LH secretion in mice, *Endocrinology*, 148:4344–4351.

Greenspan SL, Klibanski A, Rowe JW (1990). Age alters pulsatile prolactin release: influence of dopaminergic inhibition. *Am J Physiol*, 258:E799–E804.

Gremion G, Rizzoli R, Slosman D, Theintz G and Bonjour JP (2001). Oligoamenorrheic long-distance runners may lose more bone in spine than in femur. *Med Sci Sports Exerc*, 33,15–21.

Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E, Ma Z, Vignati L, Bowsher R, Herzog D, Klibanski A (1996). Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:3861–3.

Gross KM, Matsumoto AM, Bremner WJ (1987). Differential control of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion by luteinizing hormone-releasing hormone pulse frequency in man. *J Clin Endocrinol Metab*, Apr, 64(4):675–80.

Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M et al (1996). Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, Apr; 81(4):1401–5.

Guadalupe-Grau A, Larsen S, Guerra B, Calbet JA, Dela F, Helge JW (2004). Influence of age on leptin induced skeletal muscle signalling. *Acta Physiol (Oxf)*, 211:214–28.

Guistina A & Veldhuis JD (1998). Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocrine Reviews*, 19, 717–97.

Guler HP, Zapf J, Froesch ER (1987). Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. *N Engl J Med*, 317:137–40.

Gutiérrez-Pascual E, Martínez-Fuentes AJ, Pinilla L, Tena-Sempere M, Malagón MM, Castaño JP (2007). Direct pituitary effects of kisspeptin: activation of gonadotrophs and somatotrophs and stimulation of luteinizing hormone and growth hormone secretion. *J Neuroendocrinol*, 19:521–530.

Gutin B, Ramsey L, Barbeau P, Cannady W, Ferguson M, Litaker M, Owens S (1999). Plasma leptin concentrations in obese children: changes during 4-mo periods with and without physical training. *Am J Clin Nutr*, 69:388–394.

Hackney AC, Sharp RL, Runyan WS, Ness RJ (1989). Relationship of resting prolactin and testosterone in males during intensive training. *Br J Sports Med*, 23: 194.

Hackney AC, Viru A (1999). Twenty-four-hour cortisol response to multiple daily exercise sessions of moderate and high intensity. *Clin Physiol*, 19(2):178–82.

Hackney AC (2001). Endurance exercise training and reproductive endocrine dysfunction in men: Alterations in the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Curr Pharm Des*, 7:261–273.

Haffner D, Schaefer F, Girard J, Ritz E & Mehis O (1994). Metabolic clearance of recombinant human growth hormone in health and chronic renal failure. *Journal of Clinical Investigation*, 93, 1163–71.

Hagberg JM, Seals DR, Yerg JE, Gavin J, Gingerich R, Premachandra B & Holloszy JO (1988). Metabolic responses to exercise in young and older athletes and sedentary men. *Journal of Applied Physiology*, 65, 900–8.

Hagerman FC. (1984). Applied physiology of rowing. *Sports Med*, Jul-Aug; 1(4):303–26. Review.

Hagberg JM, Seals DR, Yerg JE, et al (1988). Metabolic responses to exercise in young and older athletes and sedentary men. *J Appl Physiol*, 65:900–908.

Hagmar M, Berglund B, Brismar K, et al. (2009) Hyperandrogenism May Explain Reproductive Dysfunction in Olympic Athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 41(6):1241–8.

Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL & Hahn BH (1979). Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxy vitamin D administration. *Journal of Clinical Investigation*, 64, 655–665.

Haisenleder DJ, Dalkin AC, Ortolano GA et al (1991). A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology*, Jan; 128(1):509–17.

Häkkinen K, Pakarinen A, Alen M, Komi PV (1985). Serum hormones during prolonged training of neuromuscular performance. *Eur J Appl Physiol*, 53: 287–293.

Hakkinen K & Pakarinen A (1993). Acute hormonal responses to two different fatiguing heavy-resistance protocols in male athletes. *Journal of Applied Physiology*, 74(2), 882-887.

Hale, R. W. (1983). Exercise, sports, and menstrual dysfunction. *Clinical obstetrics and gynecology*, 26(3), 728-735.

Hall JE (2015). Guyton & Hall textbook of medical physiology. Ed. McGraw-Hill.

Hall K, Lundin G, & Póvoa G (1988). Serum levels of the low molecular weight form of insulin-like growth factor binding protein in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency, acromegaly and anorexia nervosa. *Acta endocrinologica*, 118(3), 321-326.

Hall-Jurkowski JE, Jones NL, Walker C, Younglai EV and Sutton JR (1978). Ovarian hormonal responses to exercise. *Journal of Applied Physiology—Respiratory, Environmental, and Exercise Physiology*, 44: 109–114.

Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G (1966). Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 45(3):320–51.

Halle M, Berg A, Garwers U, Grathwohl D, Knisel W, Kuel J (1999). Concurrent reductions of serum leptin and lipids during weight loss in obese males with type II diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 277:E277–E282.

Halmi NS, Parson JA, Earlandsen SL, et al (1975). Prolactin and growth hormone cells in the human hypophysis. A study with immunoenzyme histochemistry and differential staining. *Cell Tiss Res*, 158:497–507.

Hamilton BS, Paglia D, Kwan AYM, Deitel M (1995). Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med*, 1:953–6.

Hamilton-Fairley D & Taylor A (2003). ABC of subfertility: Anovulation. *BMJ: British Medical Journal*, 327(7414), 546.

Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, Clifton DK, Steiner RA, Herbison AE (2005) Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *J Neurosci*, 25:11349–11356.

Hangaard J, Andersen M, Grodum E, Koldkjaer O, Hagen C (1998). Pulsatile luteinizing hormone secretion in patients with Addison's disease. Impact of glucocorticoid substitution, *J Clin Endocrinol Metab*, 83(3):736–743.

Harter M, Krebs B, Balarac N, Kozlowski JM, Chichmanian RM, Strulo S, Canivet B (1978). Interrelations between prolactin and carbohydrates. In: *Robyn C, Harter M (eds) Progress in prolactin physiology and pathology. Elsevier/North-Holland, Biomedical Press, Amsterdam*, pp 331-349

Hartley LH, Mason JW, Hogan RP, Jones LG, Kotchen TA, Mougey EH, Wherry FE, Pennington LL, Ricketts PT (1972). Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training. *J Appl Physiol*, Nov; 33(5):602-6.

Hartley LH, Mason JW, Hogan RP, Jones LG, Kotchen TA, Mougey EH, Wherry FE, Pennington LL, Ricketts PT (1972). Multiple hormonal responses to prolonged exercise in relation to physical training. *J Appl Physiol*, Nov; 33(5):607-10.

Hartman ML & Thorner MO (1990). Fasting-induced enhancement of pulsatile growth hormone (GH) secretion is rapidly abolished by refeeding. *Program of the 72nd Meeting of the Endocrine Society*, 55, abstract 123.

Hartman ML, Veldhuis JD, Johnson ML, Lee MM, Alberti KGMM, Samojlik E & Thorner MO (1992a). Augmented growth hormone (GH) secretory burst frequency and amplitude mediate enhanced GH secretion during a two day fast in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 74, 757-65.

Hartman ML, Clayton PE, Johnson ML, Celniker AC, Perlman AJ, Alberti KGMM & Thorner MO (1993). A low-dose euglycemic infusion of recombinant human insulin-like growth factor I rapidly suppresses fasting-enhanced pulsatile growth hormone secretion in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 91, 2453-62.

Hartman ML, Weltman J, Wideman L, Carmines AA & Weltman A (1996a). Dietary macronutrient composition influences 24-hour pulsatile GH release and serum IGF-I concentrations. *Program of the 10th International Congress of Endocrinology*, 757, abstract P3-12.

Hartog M, Havel RJ, Copinschi G, Earl JM & Ritchie BC (1967). The relationship between changes in serum levels of growth hormone and mobilization of fat during exercise in man. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences*, 52(1), 86-96.

Hata E, Aoki K (1990). Age of menarche and selected menstrual characteristics in young Japanese athletes. *Res Q Exerc Sport*, Jun; 61(2):178-183.

Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K (1999). High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes*, 48:334-41.

Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI (1997). Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest*, 100:270-8.

Hebebrand J et al (1997). Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Molecular Psychiatry*, 2, 330-334.

Hebbelinck M, Ross WD, Carter JE, Borms J (1980). Anthropometric characteristics of female Olympic rowers. *Can J Appl Sport Sci*. Dec; 5(4):255-62.

Heinrichs SC & Tache Y (2001). Therapeutic potential of CRF receptor antagonists: a gut-brain perspective. *Expet Opin Investig Drugs*, 10(4):647-59.

Hergenroeder AC, Klish WJ (1990). Body composition in adolescent athletes. *Pediatr Clin North Am*, 1990 Oct; 37(5):1057-83. Review.

Heinrichs SC, Tache Y (2001). Therapeutic potential of CRF receptor antagonists: a gut-brain perspective. *Expet Opin Investig Drugs*, 10(4):647-59.

Hellebrandt F & Meyer M (1939). Physiological data significant to participation by women in physical activities. *Research Quarterly*, 19: 19-26.

Henry JC (1992). Biological basis of the stress response. *Integr Physiol Behav Sci*, 27: 66-83.

Hernandez ER, Resnick CE, Svoboda ME et al (1988). Somatomedin-C/insulin-like growth factor-1 (SM-C/IGF-I) as an enhancer of androgen biosynthesis by cultured ovarian cells. *Endocrinology*, 122: 1603.

Hernandez ER, Roberts CT Jr, LeRoith D, Adashi EY (1989). Rat ovarian insulin-like growth factor-I (IGF-I) gene expression is granulosa cell-selective: 5'-untranslated mRNA variant representation and hormonal regulation. *Endocrinology*, 125: 572.

Hickey MS, Considine RV, Israel RG, Mahar TL, McCammon MR, Tyndall GL, Houmard JA, Carroff (1996). Leptin is related to body fat content in male distance runners. *Am J Physiol*, 271:E938-E940.

Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB, Gavigan KE, Weidner ML, McCammon MR, Israel RG, Caro JF (1997). Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 272:E562-566.

Hicks AL, MacDougall JD, Muckle TJ (1987). Acute changes in high-density lipoprotein cholesterol with exercise of different intensities. *J Appl Physiol*, 63:1956-1960.

Hickson RC, Hikada K, Foster C, Falduto MT, Chatterton RT Jr (1994). Successive time course of strength development and steroid hormone responses to heavy-resistance exercise. *J Appl Physiol*, 76: 663-670.

Hill SR Jr, Goetz FC, Fox HM, Murawski BJ, Krakauer LJ, Reifstein RW, Gray SJ, Redy WJ, Hedberg SE, St Marc Jr, Thorn GW (1956). Studies on adrenocortical and psychological response to stress in man. *AMA Arch Intern Med*, Mar; 97(3):269-98.

Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC (2008). Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest*, 2008; 31(7):587-91.

Hillard PJA (2008). Menstruation in adolescents: what's normal?. *The Medscape Journal of Medicine*, 10(12), 295.

Hillier SO (1991). Regulatory functions for inhibin and activin in human ovaries. *J Endocrinol*, 131: 171.

Hilton LK, Loucks AB (2000). Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young females. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 278:E43-49, 2000.

Hiney JK, Srivastava VK & Les Dees W (2010). Insulin-like growth factor-1 stimulation of hypothalamic KiSS-1 gene expression is mediated by Akt: effect of alcohol. *Neuroscience*, 166(2), 625-632.

Hinson JP, Dawnay AB. & Raven PW (1995). Why we should give a cautious welcome to ouabain: a whole new family of adrenal steroid hormones? *Journal of Endocrinology*, 146, 369-372.

Hirschberg R, Brunori G, Kopple JD, Guler HP (1993). Effects of insulin-like growth factor I on renal function in normal men. *Kidney Int*, 43:387-97.

Ho KY, Evans WS, Blizzard RM, Veldhuis JD, Merriam GR, Samojlik E, Furlanetto R, Rogol AD, Kaiser DL & Thorner MO (1987). Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 64, 51-8.

Ho, KY, Veldhuis JD, Johnson ML, Furlanetto R, Evans WS, Alberti KGMM & Thorner MO (1988). Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *Journal of Clinical Investigation*, 81, 968-75.

Hochberg Z, Hertz P, Colin V, Ish-Shalom S, Yeshurun D, Yodanis MB & Amit T (1992). The distal axis of growth hormone (GH) in nutritional disorders: GH-binding protein, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and IGF-I receptors in obesity and anorexia nervosa. *Metabolism*, 41(1), 106-112.

Hokama JY, Streeper RS, Henriksen EJ (1997). Voluntary exercise training enhances glucose transport in muscle stimulated by insulin-like growth factor I. *J Appl Physiol*, 82:508-12.

Hollmann W, Strüder HK, Tagarakis CVM (2003). Übertraining ein Resultat der Hirnplastizität?. *Dtsch Z Sportmed*, 54: 25.

Hopkins NJ, Jakeman PM, Cwyfan Hughes SC, Holly JMP (1994). Changes in circulating insulin-like growth factor-binding protein-I (IGFBP-1) during prolonged exercise: effect of carbohydrate feeding. *J Clin Endocrinol Metab*, 79:1887-1890.

Horton R & Tait JF (1966). Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. *Journal of Clinical Investigation*, 45(3), 301.

Hotchkiss J, Knobil E (1996): The hypothalamic pulse generator: The reproductive core. Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds): Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. Lipincott, chapter 7:123.

Hotta, M., Shibasaki T, Masuda A, Imaki T, Demura H, Ling N & Shizume K (1986). The Responses of Plasma Adrenocorticotropin and Cortisol to Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) and Cerebrospinal Fluid Immunoreactive CRH in Anorexia Nervosa Patients*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 62(2), 319-324.

Houmard JA, Cox JH, Maclean PS, Barakat HA (2000). Effect of short-term exercise training on leptin and insulin action. *Metabolism*, 49:858-861.

Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, Hadro E, Flier JS, Kahn BB (1996). Evidence for leptin binding proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes*, 45:1638-43.

Hsu SY, Hsueh AJ (2001). Human stress copin and stress copin-related peptide are selective ligands for the type 2 corticotropin-releasing hormone receptor. *Nat Med*, 7(5):605-11.

Hsueh AJW, Dahl KD, Vaughan J et al (1987). Heterodimers and homodimers of inhibin subunits have different paracrine action in the modulation of luteinizing hormone-stimulated androgen biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84: 5082.

Hube F, Lietz U, Igel M, Jensen PB, Tornqvist H, Joost HG, Hauner H (1996). Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res*, 28:690-3.

Hunter WM, Fonseca CC & Passmore R (1965). The role of growth hormone in the mobilization of fuel for muscular exercise. *Quarterly journal of experimental physiology and cognate medical sciences*, 50(4), 406-416.

Iannaccone A, Gabrilove JL, Sohval AR, Soffer LJ (1959). The ovaries in Cushing's syndrome, *N Engl J Med*, 261:775-780.

Imaki T, Shibasaki T, Shizume K, Masuda A, Hotta M, Kiyosawa Y, Jibiki K, Demura H, Tsushima I & Ling N (1985). The effect of free fatty acids on growth hormone (GH)-releasing hormone-mediated GH secretion in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 60, 290-3.

Inder WJ, Hellemans J, Ellis MJ, Evans MJ, Livesey JH, Donald RA (1995). Elevated basal adrenocorticotropin and evidence for increased central opioid tone in highly trained male athletes. *J Clin Endocrinol Metab*, 80(1):244-8.

Inder WJ, Hellemans J, Swanney MP, Prickett TC, Donald RA (1998). Prolonged exercise increases peripheral plasma ACTH, CRH, and AVP in male athletes. *J Appl Physiol*, 85(3):835-41

Inder WJ, Wittert GA (2005). Exercise and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In: Kraemer WJ, Rogol AD, editors. *The endocrine system in sports and exercise*. Malden, MA: Blackwell.

Ingman O (1953). Menstruation in Finnish top-class sportswomen; in Korvonen, M.J. (Ed), Sports Medicine (Finnish Association of Sports Medicine, Helsinki.

Ip T-P, Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Leung K-C, Ho KKY (1995). Do androgen regulate growth hormone binding protein in adult men? *J Clin Endocrinol Metab*, 80:1278–1282.

Iranmanesh A, Lizarralde G & Veldhuis JD (1991). Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 73, 1081-8.

Iranmanesh A, Grisso B & Veldhuis JD (1994). Low basal and persistent pulsatile growth hormone secretion are revealed in normal and hypsomatotrophic men studied with a new ultrasensitive chemiluminescence assay. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78, 526-35.

Iranmanesh A, South S, Liem AY, Clemmons D, Thorner MO, Weltman A & Veldhuis JD (1998). Unequal impact of age, percentage body fat, and serum testosterone concentrations on the somatotrophic, IGF-I, and IGF-binding protein responses to a three-day intravenous growth hormone-releasing hormone pulsatile infusion in men. *European Journal of Endocrinology*, 139, 59-71.

Iranmesh A, Mulligan T, Veldhuis JD (1999). Mechanisms subserving the physiological nocturnal relative hypoprolactinemia of healthy older men: dual decline in prolactin secretory burst mass and basal release with preservation of pulse duration, frequency, and interpulse interval. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:1083–1090.

Irvine W, Barnes EW (1972). Adrenocortical insufficiency, *Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1:549.

Irwig MS, Fraley GS, Smith JT, Acohido BV, Pupa SM, Cunningham MJ, Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA (2004). Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology*, 80:264–272

Ishii T, Yamakita T, Yamagami K, Yamamoto T, Miyamoto M, Kawasaki K, Hosoi M, Yoshioka K, Sata T, Tanaka S, Fujii S (2001). Effect of exercise training on serum leptin levels in type 2 diabetic patients. *Metabolism*, 50:1136–1140.

Jackson AS, Pollock ML (1985). Practical Assessment of Body Composition. *The Physician and sportsmedicine*, 13 (5), pp. 76-90.

Jakeman PM, Hawthorne JE, Maxwell SR, Kendall MJ, Holder G (1994). Evidence for downregulation of hypothalamic 5-hydroxytryptamine receptor function in endurance-trained athletes. *Exp Physiol*, 79: 461–464.

Jankord R, McAllister RM, Ganjam VK, Laughlin MH (2009). Chronic inhibition of nitric oxide synthase augments the ACTH response to exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 296(3):R728–4.

Jard S, Lombard C, Marie J, Devilliers G (1987). Vasopressin receptors from cultured mesangial cells resemble V1a type. *Am J Physiol*, 253(1 Pt 2):F41–9.

Jenkins AB, Markovic TP, Fleury A, Campbell LV (1997). Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans. *Diabetologia*, 40: 348–351.

Jeong KH, Kaiser UB (2006). Gonadotropin-releasing hormone regulation of gonadotropin biosynthesis and secretion. In: *Physiology of reproduction*. Neill JD (ed), Elsevier-Academic Press, chapter 31: 1635.

Jockenhovel F, Blum W, Vogel E, Englaro P, Muller-Wieland D, Reinwein D, Rascher W, Krone W (1997). Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:2510–3.

John CD, Gavins FN, Buss NA, Cover PO, Buckingham JC (2008). Annexin A1 and the formyl peptide receptor family: neuroendocrine and metabolic aspects. *Curr Opin Pharmacol*, 8(6):765–76.

Johnson GO, Nebelsick-Gullett LJ, Thorland WG, Housh TJ (1989). The effect of a competitive season on the body composition of university female athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 1989 Dec; 29(4):314-20.

Johnson LG, Kraemer RR, Haltom RW, Kraemer GR, Gaines HE, Castracane VD (1997). Effects of estrogen replacement therapy on dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol responses to exercise in postmenopausal females. *Fertil Steril*, 68:836-843.

Johnston DG, Alberti KGMM, Nattrass M, Burrin JM, Blesa-Malpica G, Hall K, Hall R (1980). Hyperinsulinaemia in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 13:361-368

- Jonard S, et al (2005).** The ovarian markers of the FSH insufficiency in functional hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod*, 20(1):101–7.
- Jones GS (1949).** Some newer aspects of the management of infertility. *Journal of the American Medical Association*, 141(16), 1123-1129.
- Jones GS (1976).** The luteal phase defect. *FertilSteril*, 27, 351–356.
- Jones GS (1991).** Luteal phase defect: a review of pathophysiology. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 3(5), 641-648.
- Jones TR, Bell PA (1982).** Glucocorticoid-receptor interactions. Discrimination between glucocorticoid agonists and antagonists by means of receptor binding kinetics. *Biochem J*, Jun 15;204(3):721-9.
- Jones PBC, Welsh TH Jr, Hsueh AJW (1982).** Regulation of ovarian progesterone production by epidermal growth factor in cultured rat granulosa cells. *J Biol Chem*, 257: 11268.
- Jones JL, Clemmons DR (1995).** Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev*, 16:3-34.
- Jorgensen JO, Pedersen SB, Borglum J, Frystyk J, Ho KK, Christiansen JS, Orskov H, Blum WF, Richelsen B (1995).** Serum concentration of insulin-like growth factors, IGF binding proteins 1 and 3, and growth hormone binding proteins in obese women and the effect of growth hormone administration: a double blind, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol*, 133:65–70.
- Jospe N, Orlowski CC, Furlanetto RW (1995).** Comparison of transdermal and oral estrogen therapy in girls with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 8:111–116.
- Judd S, Stranks S, Michailov Ln (1989).** Gonadotropin-releasing hormone pacemaker sensitivity to negative feedback inhibition by estradiol in women with hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril*, Feb; 51(2):257-62.
- Jürimäe T, Viru A, Karelson K & Smirnova T (1989).** Biochemical changes in blood during the long and short triathlon competition. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 29(4), 305-309.
- Jürimäe T, Karelson K, Smirnova T, Viru A (1990).** The effect of a single-circuit weight-training session on the blood biochemistry of untrained university students. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, December 1990, Volume 61, Issue 5-6, pp 344-348
- Jürimäe J, et al (2011).** Peripheral signals of energy homeostasis as possible markers of training stress in athletes: a review. *Metabolism*, 2011; 60(3):335–50.
- Jurkowski JE, Jones NL, Walker C, Younglai EV, Sutton JR (1978).** Ovarian hormonal responses to exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, Jan; 44(1):109-14.
- Kanaley JA, et al (1992).** Cortisol levels during prolonged exercise: the influence of menstrual phase and menstrual status. *Int J Sports Med*, 13(4):332–6.
- Kanaley JA, Weatherup-Dentes MM, Jaynes EB & Hartman ML (1999).** Obesity attenuates the growth hormone response to exercise. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84, 3156-61.
- Kanaley JA, Fenicchia LM, Miller CS, Ploutz-Snyder LL, Weinstock RS, Carhart R, Azevedo JL (2001).** Resting leptin responses to acute and chronic resistance training in type 2 diabetic males and females. *Int J Obesity*, 25:1474–1480.
- Kanda S, Akazome Y, Matsunaga T, Yamamoto N, Yamada S, Tsukamura H, Maeda K, Oka Y (2008).** Identification of KiSS-1 product kisspeptin and steroid-sensitive sexually dimorphic kisspeptin neurons in medaka (*Oryzias latipes*). *Endocrinology*, 149:2467–2476
- Kaprio J, Rimpelä A, Winter T, Viken RJ, Rimpelä M, & Rose RJ (1995).** Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Human biology*, 739-753.
- Karagiorgos A & Garcia JF (1979).** Growth hormone response to continuous and. *Medicine and science in sports*, 11(3), 302-307.
- Karamouzis I, Karamouzis M, Vrabas IS, Christoulas K, Kyriazis N, Giannoulis E, Mandroukas K (2002).** The effects of marathon swimming on serum leptin and plasma neuropeptide Y levels. *Clin Chem Lab Med*, 40:132–136.
- Karelson K, Smirnova T and Viru A (1994).** Interrelations between plasma ACTH and cortisol levels during exercise in men. *Biol. Sport*, 11:75–82. 1994.
- Kassil GN, Vaisfeld IL, Matlina ES, & Shreiberg GL (1978).** Humoral. Hormonal Mechanisms of Regulation of Functions in Sports Activities.
- Kaupilla A, Reinilä M, Martikainen H, et al (1988).** Hypoprolactinemia and ovarian function, *Fertil Steril*, 49:437–441, 1988.

Kaye WH, Gwirtsman HE, George DT, Ebert MH, Jimerson DC, Tomai TP and Gold PW (1987). Elevated cerebrospinal fluid levels of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in anorexia nervosa: relation to state of nutrition, adrenal function, and intensity of depression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 64(2), 203-208.

Kazis K & Iglesias E (2003). The female athlete triad. *Adolesc Med*, 14:87-95.

Keizer HA, Kuipers H, de Haan J, Janssen GM, Beckers E, Habets L (1987). Multiple hormonal responses to physical exercise in eumenorrheic trained and untrained women. *In J Sports Med*, 8: 139-150.

Keizer HA, Beckers E, de Haan J, et al. (1987). Exercise-induced changes in the percentage of free testosterone and estradiol in trained and untrained women. *Int J Sports Med*, (8) (suppl 3):151-153.

Keizer H, Janssen GM, Menheere P, et al. (1989). Changes in basal plasma testosterone, cortisol, and dehydroepiandrosterone sulfate in previously untrained males and females preparing for a marathon. *Int J Sports Med*, 10 (Suppl 3):S139-S145.

Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, et al (2010). Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med*, 152(2):93-100.

Kelijman M & Frohman LA (1988). Enhanced growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone after dietary manipulation in obese and nonobese subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 66, 489-94.

Kerrigan JR & Rogol AD (1992). The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence. *Endocrine Reviews*, 13, 281-98.

Keul J, Kohler B, von Glutz G, Luthi U, Berg A and Howald H (1981). Biochemical changes in a 100-km run: carbohydrates, lipids, and hormones in serum. *Eur J Appl Physiol*, 41, 181.

Kidd GS, Glass AR, Vigersky RA (1979). The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 48(5):798-802-

Kieffer TJ, Heller RS, Leech CA, Holz GG, Habener JF (1997). Leptin suppression of insulin secretion by activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta-cells. *Diabetes*, 46:1087-93.

Kindermann W, Schnabel A, Schmitt WM, Biro G, Cassens J, Weber F (1982). Catecholamines, growth hormone, cortisol, insulin, and sex hormones in anaerobic and aerobic exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 49(3):389-99.

King GL, Rechler MM, Kahn CR (1982). Interactions between receptors for insulin and the insulin-like growth factors on adipocytes. *J Biol Chem*, 257:10001-6.

Kinoshita M, Tsukamura H, Adachi S, Matsui H, Uenoyama Y, Iwata K, Yamada S, Inoue K, Ohtaki T, Matsumoto H, Maeda K (2005). Involvement of central metastin in the regulation of preovulatory luteinizing hormone surge and estrous cyclicity in female rats. *Endocrinology*, 146:4431-4436

Kirk SE, Gertz BJ, Schneider SH, Hartman ML, Pezzoli SS, Wittreich JM, Krupa DA, Seibold JR & Thorner MO (1997). Effect of obesity and feeding on the growth hormone (GH) response to the GH secretagogue L-692,429 in young men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 1154-9.

Kirschner MA, Zucker IR, & Jespersen DL (1976). Ovarian and adrenal vein catheterization studies in women with idiopathic hirsutism. In *The Endocrine Function of the Human Ovary* (pp. 443-456). Academic Press New York.

Kitawaki J, Koshihara H, Ishihara H, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H (2000). Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:1946-50.

Kjaer M, Farrell PA, Christensen NJ, Galbo H (1986). Increased epinephrine response and inaccurate glucoregulation in exercising athletes. *J Appl Physiol*, 61:1693-1700.

Kjaer A (1993). Vasopressin as a neuroendocrine regulator of anterior pituitary secretion. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 129: 489-496.

Klentrou P (2006). Pubertad y deportes atléticos en adolescentes femeninas. *Ann Nestlé [Esp]*, 64:85-94

Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, et al (1980). Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med*, 303:1511-1514.

Klibanski A, Beitins IZ, Zervas NT, et al (1983). α -Subunit and gonadotropin responses to luteinizing hormone-releasing hormone in hyperprolactinemic women before and after bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab*, 56:774-780.

- Klibanski A, Beitins IZ, Merriam GR, et al (1984):** Gonadotropin and prolactin pulsations in hyperprolactinemic women before and during bromocriptine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 58:1141–1147.
- Klibanski A, Greenspan SL (1986).** Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea, *New Engl J Med*, 315:542–546.
- Klibanski A, Biller BMK, Rosenthal DI, et al (1988).** Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss, *J Clin Endocrinol Metab*, 67:124–130.
- Knecht M, Catt KJ (1983).** Modulation of cAMP-mediated differentiation in ovarian granulosa cells by growth factor and platelet-derived growth factor. *J Biol Chem*, 258: 2789.
- Knechtle, B., Wirth, A., Baumann, B., Knechtle, P., Rosemann, T., & Oliver, S. (2010).** Differential correlations between anthropometry, training volume, and performance in male and female Ironman triathletes. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 24(10), 2785–2793.
- Knechtle B (2014).** Relationship of anthropometric and training characteristics with race performance in endurance and ultra-endurance athletes. *Asian J Sports Med*, Jun; 5(2):73–90.
- Kohrt WM, Landt M, Birge SJ (1996).** Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older females. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:3980–3985.
- Koistinen HA, Koivisto VA, Anderson S, Karonen S-L, Kontula K, Oksanen L, Teramo KA (1997).** Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 3238–330.
- Koistinen HA, Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, Stephens TW, Koivisto VA (1998).** The effect of exercise on leptin concentration in healthy males and in type 1 diabetic patients. *Med Sci Sports Exerc*, 30:805–810.
- Koivisto V, Hendler R, Nadel E & Felig P (1982).** Influence of physical training on the fuel-hormone response to prolonged low intensity exercise. *Metabolism*, 31(2), 192–197.
- Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV, Marco CC, Caro JF (1996).** Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:4162–5.
- Kolaczynski JW, Goldstein BJ, Considine RV (1997).** Dexamethasone, OB gene, and leptin in humans; effect of exogenous hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:3895–7.
- Kontula K, Andersson LC, Huttunen M, & Pelkonen R (1982).** Reduced level of cellular glucocorticoid receptors in patients with anorexia nervosa. *Hormone and metabolic research= Hormon-und Stoffwechselforschung= Hormones et métabolisme*, 14(11), 619–620.
- Koob GF, Cole BJ, Swerdlow NR, Le Moal M, Britton KT (1990).** Stress, performance, and arousal: focus on CRF. *NIDA Res Monogr*, 97:163–76.
- Koppelman MCS, Kurtz DW, Morrish KA, et al (1984).** Vertebral body bone mineral content in hyperprolactinemic women, *J Clin Endocrinol Metab*, 59:1050–1053.
- Körge P, Roosson S, Oks M (1974).** Heart adaptation to physical exertion in relation to work duration. *Acta Cardiol*, 29:303–320.
- Körge P, Viru A and S Roosson S (1974).** The effect of chronic physical overload on skeletal muscle metabolism and adrenocortical activity. *Acta Physiologica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 45:41–51.
- Korner J, Chua Jr SC, Williams JA, Leibel RL & Wardlaw SL (1999).** Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin by leptin in lean and obese rats. *Neuroendocrinology*, 70(6), 377–383.
- Korner J, Savontaus E, Chua SC, Leibel RL & Wardlaw SL (2001).** Leptin regulation of AgRP and Npy mRNA in the rat hypothalamus. *Journal of neuroendocrinology*, 13(11), 959–966.
- Korner J, & Aronne LJ (2003).** The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *Journal of Clinical Investigation*, 111(5), 565.
- Kotani M, Dethieux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, Brézillon S, Tyldesley R, Suarez-Huerta N, Vandeput F, Blanpain C, Schiffmann SN, Vassart G, Parmentier M (2001).** The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem*, 276:34631–34636.
- Koutras DA (1997).** Disturbances of menstruation in thyroid disease, *Ann NY Acad Sci*, 816:280–284.

Kozłowski S, Chwalbińska-Moneta J, Vigš M, Kaciuba-Uściłko H & Nazar K (1983). Greater serum GH response to arm than to leg exercise performed at equivalent oxygen uptake. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 52(1), 131-135.

Kraemer WJ, Patton JF, Knuttgen HG, Marchitelli LJ, Cruthirds C, Damokosh A, Harman E, Frykman P, Dziados JE (1985). Hypothalamic-pituitary-adrenal responses to short-duration high-intensity cycle exercise. *J Appl Physiol*, Jan; 1989, 66(1):161-6.

Kraemer WJ, Marchitelli L, Gordon SE, et al (1990). Hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise protocols. *J Appl Physiol*, 69:1442-1450.

Kraemer WJ, Marchitelli L, Gordon SE, Harman E, Dziados JE, Mello R & Fleck SJ (1990b). Hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise protocols. *Journal of Applied Physiology*, 69(4), 1442-1450.

Kraemer WJ, Gordon SE, Fleck SJ, Marchitelli LJ & Mello R (1991b). JE Dziados, K. Friedl, E. Harman, C. Maresh, and AC Fry. *Endogenous anabolic hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise in males and females*. *Int. J. Sports Med*, 12, 228-235.

Kraemer RR, Kilgore JL, Kraemer GR, Castracane VD (1992). Growth hormone, IGF-1, and testosterone responses to resistive exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 24:1346-1352.

Kraemer RR, Blair MS, McCafferty R & Castracane VD (1993). Running-induced alterations in growth hormone, prolactin, triiodothyronine, and thyroxine concentrations in trained and untrained men and women. *Research quarterly for exercise and sport*, 64(1), 69-74.

Kraemer WJ, Patton JF, Gordon SE, et al (1995). Compatibility of high intensity strength and endurance training on hormonal and skeletal muscle adaptations. *J Appl Physiol*, 78:976-989.

Kraemer RR, Heleniak R, Tryniecki J, Kraemer G, Okazaki N, Castracane VD (1995). Follicular and luteal phase hormonal responses to low volume resistive exercise in women. *Med Sci Sports Exerc*, 27:809-817.

Kraemer WJ, Aguilera BA, Terada M, Newton RU, Lynch JM, Rosendaal G & Hakkinen K (1995a). Responses of IGF-I to endogenous increases in growth hormone after heavy-resistance exercise. *Journal of Applied Physiology*, 79(4), 1310-1315.

Kraemer RR, Johnson LG, Haltom R, Kraemer GR, Gaines HE, Drapcho M, Castracane VD (1998). Effects of hormone replacement on growth hormone and prolactin exercise responses in postmenopausal women. *J Appl Physiol*, 84:703-708.

Kraemer RR, Kraemer GR, Acevedo EO, Hebert EP, Temple E, Bates M, Etie A, Haltom R, Quinn S, Castracane VD (1999). Effects of aerobic exercise on serum leptin levels in obese females. *Eur J Appl Physiol*, 80:154-158.

Kraemer RR, Johnson LG, Haltom RW, Hebert EP, Gimpel T, Castracane VD (1999a). Serum leptin concentrations in response to acute exercise in postmenopausal females with and without hormone replacement therapy. *Proc Soc Exp Biol Med*, 221:171-177.

Kraemer RR, Acevedo AO, Synovitz LB, Hebert EP, Gimpel T, Castracane VD (2001). Leptin and steroid hormone responses to exercise in adolescent female runners over a 7-week season. *Eur J Appl Physiol*, 86:85-91.

Kraemer RR, Chu H, Castracane VD (2002). Leptin and exercise. *Exp Biol Med*, 227:701-8.

Kraemer RR, Acevedo EO, Synovitz LB, Durand RJ, Johnson LG, Petrella E, Fineman MS, Castracane VD (2002). Glucoregulatory endocrine responses to exercise and the role of a pancreatic-cell peptide, amylin. *Metabolism*, 51:657-663.

Kraemer WJ, Ratamess NA (2005). Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med*, 35:339-361.

Kraemer WJ, Fragala MS, Watson G, et al (2008). Hormonal responses to a 160-km race across frozen Alaska. *Br J Sports Med*, 42: 116-120, discussion 120.

Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al (1999). Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 50(5):655-659.

Krasnow JS, Hickey GJ, Richards JS (1990). Regulation of aromatase mRNA and estradiol biosynthesis in rat ovarian granulosa and luteal cells by prolactin. *Mol Endocrinol*, 4:13-21.

Kredentser JV, Hoskins CF, Scott JZ (1981). Hyperprolactinemia-a significant factor in female infertility. *Am J Obstet Gynecol*, 139:264-267.

- Kristom B, Carlsson B, Rosberg S, Carlsson LM, Albertsson-Wikland K (1998).** Short-term changes in serum leptin levels provide a strong metabolic marker for the growth response to growth hormone treatment in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 2735–41.
- Krysiak R, Obuchowicz E, Herman ZS (2000).** Role of corticotropin-releasing factor (CRF) in anxiety. *Pol J Pharmacol*, 52(1):15–25.
- Kugler JA, Huseman CA (1983).** Primary hypothyroidism of childhood: evaluation of the hypothalamic-pituitary gonadal axis before and during L-thyroxine replacement, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 19(2):213–222.
- Lado-Abeal J, Rodriguez-Arnan J, Newell-Price JD, et al (1998).** Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels, *J Clin Endocrinol Metab*, 83(9):3083–3088.
- Laferrière B, Fried SK, Hough K, Campbell SA, Thornton J, Pi-Sunyer FX (1998).** Synergistic effects of feeding and dexamethasone on serum leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 83:3742–5.
- Laferrière B, Abraham C, Awad M, Jean-Baptiste S, Hart AB, Garcia-Lorda P, Kokkoris P, Russell CD (2006).** Inhibiting endogenous cortisol blunts the meal entrained rise in serum leptin. *J Clin Endocrinol Metab*, 91:2232–8.
- Lahlou N, Clement K, Carel J-C, Vaisse C, Lotton C, Le Bihan Y, Basdevant A, Lebouc Y, Froguel P, Roger M, Guy-Grand B (2000).** Soluble leptin receptor in serum of subjects with complete resistance to leptin. *Diabetes*, 49:1347–52.
- Lalou C, Binoux M (1993).** Evidence that limited proteolysis of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) occurs in the normal state outside of the bloodstream. *Regul Pept*, 48:179–188.
- Lamson G, Giudice LC, Cohen P, Liu F, Gargosky S, Muller HL, et al (1993).** Proteolysis of IGFBP-3 may be a common regulatory mechanism of IGF action in vivo. *Growth Regul*, 3:91–95.
- Landers GJ, Blanksby BA, Ackland TR, Smith D (2000).** Morphology and performance of world championship triathletes. *Annals Human Biol*, 27:387–400.
- Landgraf L, Landgraf MMC, Weissmann A, Horl R, von Werder K, Scriba PC (1977).** Prolactin: A diabetogenic hormone. *Diabetologia*, 13:99–10
- Landt M, Lawson GM, Helgeson JM, Davila-Roman VG, Ladenson JH, Jaffe AS, Hicker RC (1997).** Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations. *Metabolism*, 1997;46:1109–12.
- Landt M (2000).** Leptin binding and binding capacity in serum. *Clin Chem*, 46:379–84.
- Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE (2005).** Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol*, 186:457–65.
- Larsson H, Ahren B (1996).** Short-term dexamethasone increases plasma leptin independently of changes in insulin sensitivity in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:4428–32.
- Lassarre C, Girard F, Durand J & Raynaud J (1974).** Kinetics of human growth hormone during submaximal exercise. *Journal of Applied Physiology*, 37(6), 826–830.
- Laue L, Gold PW, Richmond A, Chrousos GP (1991).** The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Pathophysiologic implications. *Adv Pediatr*, 38:287–316.
- Laughlin GA, Yen SS (1996).** Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in amenorrheic athletes. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(12):4301–9.
- Laughlin GA & Yen SCC (1997).** Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 82 (1): 318.
- Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SS (1998).** Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(1):25–32.
- Lavoie JM, Dionne N, Helie R & Brisson GR (1987).** Menstrual cycle phase dissociation of blood glucose homeostasis during exercise. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 62 no. 3, 1084–1089.
- Lawson EA, Miller KK, Blum JI, Meenaghan E, Misra M, Eddy KT & Klibanski, A (2012).** Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. *Clinical endocrinology*, 76(4), 520–525.
- Leake CN, Carter JE (1991).** Comparison of body composition and somatotype of trained female triathletes. *J Sports Sci*, 9:125–35.

- Leal-Cerro A, Garcia-Luna PP, Astorga R, Parejo J, Peino R, Dieguez C, Casanueva FF (1998).** Serum leptin levels in male marathon athletes before and after the marathon run. *J. Clin Endocrinol Metab*, 83:2376–2379.
- Leal-Cerro A, Gippini A, Amaya MJ, et al (2003).** Mechanisms underlying the neuroendocrine response to physical exercise. *J Endocrinol Investig*, 26(9):879–85.
- Le Bouc Y, Perin L, Cabrol S, Gourmelen M (1996).** IGF-I and its regulation system. *Arch Pediatr*, 3 Suppl 1:141s–143s.
- Lecchan RM, Goodman RH, Rosenblatt M, Reichlin S & Habener JF (1983).** Prosomatostatin-specific antigen in rat brain: localization by immunocytochemical staining with an antiserum to a synthetic sequence of preprosomatostatin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 80, 2780–4.
- Lecchan RM, Lin HD, Ling N, Jackson IM, Jacobson S & Reichlin S (1984).** Distribution of immunoreactive growth hormone releasing factor [1–44] NH₂ in the tuberoinfundibular system of the rhesus monkey. *Brain Research*, 309, 55–61.
- Leger J, Noel M, Czernichow P, Postel-Vinay MC (1995).** Progressive normalization of growth hormone binding protein and IGF-1 levels in treated growth hormone deficient children. *Pediatr Res*, 37:731–735.
- Lehmann M, Gastmann U, Petersen KG, Bachl N, Seidel A, Khalaf AN, Fischer S, Keul J (1992).** Training-overtraining: performance, and hormone levels, after defined increase in training volume versus intensity in experienced middle- and long-distance runners. *Br J Sports Med*, 26: 233–242.
- Leibovich SJ & Ross, R. (1975).** The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and anti-macrophage serum. *American Journal of Pathology*, 78, 71–100.
- Le Roy Ladurie E (1969)** L'amenorrhée de famine (XVIIe-XXe siècles). *Annales. Economies, Societe, Civilisations*. 24e année 6 : 1589–601.
- Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A (2001).** The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr Rev*, 22:53–74.
- Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, Hammonds RG, Collins C, Henzel WJ, et al (1987).** Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature*. 330(6148):537–43.
- Lewis K, Li C, Perrin MH, et al (2001).** Identification of urocortin III, an additional member of the corticotropin-releasing factor (CRF) family with high affinity for the CRF2 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 98(13):7570–5.
- Lewitt MS (1994).** Role of the insulin-like growth factors in the endocrine control of glucose homeostasis. *Diabetes research and clinical practice*, 23(1), 3–15.
- Li CH, Dixon JS, Schmidt KD, Pankov YA, and Lo TB (1969)** Amino and carboxy-terminal sequences of ovine lactogenic hormone. *Nature*, 222:1268–1269.
- Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, de Miranda PB, O'Kirwan F, Whitby R, Liang L, Cohen P, Bhasin S, Krauss RM, Veldhuis JD, Wagner AJ, DePaoli AM, McCann SM, Wong ML (2004).** Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101:4531–6.
- Lindholm C et al (1994).** Pubertal development in elite juvenile gymnasts. Effects of physical training. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 73: 269–273.
- Linton EA, Behan DP, Saphier PW, Lowry PJ (1990).** Corticotropin-releasing hormone (CRH)-binding protein: reduction in the adrenocorticotropin-releasing activity of placental but not hypothalamic CRH. *J Clin Endocrinol Metab*, 70(6):1574–80.
- Liu J, Haigh RN & Jones CT (1992).** Enhancement of noradrenaline induced in inositol polyphosphate formation by glucocorticoids in rat vascular smooth muscle cells. *Journal of Endocrinology*, 133, 405–411.
- Liu J, Askari H, Dagogo-Jack S (1999).** Reproducibility of fasting plasma leptin concentrations in lean and obese humans. *Endocr Res*, 25:1–10.
- Liu X, Lee K, Herbison AE (2008).** Kisspeptin excites gonadotropin-releasing hormone neurons through a phospholipase C/calcium-dependent pathway regulating multiple ion channels. *Endocrinology*, 149:4605–4614.
- Liu X, Herbison AE (2008).** Small-conductance calcium-activated potassium channels control excitability and firing dynamics in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons. *Endocrinology*, 149:3598–3604.
- Loeb JN (1976).** Corticosteroids and growth. *New England Journal of Medicine*, 295, 547–552.

Longcope C, Abend S, Braverman LE, Emerson CH (1990). Androstenedione and estrone dynamics in hypothyroid women, *J Clin Endocrinol Metab*, 70(4):903-907.

Lonnqvist F, Aener P, Nordfors L, Schalling M (1995). Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of obese subjects. *Nat Med*, 1:950-3.

López Chicharro J, Fernández Vaquero A, Lucía Mulas A (1995). Regulación hormonal del metabolismo durante el ejercicio. En López Chicharro J y Fernández Vaquero A: Fisiología del ejercicio. Editorial Panamericana, p. 19

Loucks AB, Horvath SM (1984). Exercise induced stress responses of amenorrheic and eumenorrheic runners. *J Clin Endocrinol Metab*, 59: 1109-1120.

Loucks AB & Horvath SM (1985). Athletic amenorrhea: a review. *Med Sci Sports Exerc*, 17 (1): 56-72.

Loucks, A. B., Mortola, J. F., Girton, L., & Yen, S. S. C. (1989). Alterations in the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axes in Athletic Women*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 68(2), 402-411.

Loucks AB, Verdun M, Heath EM (1985). Low energy availability, not stress of exercise, alters LH pulsatility in exercising women. *J Appl Physiol*, 1998; 84(1):37-46.

Loucks AB, Mortola JF, Girton L, Yen SSC (1989). Alterations in the Hypothalamic-Pituitary Ovarian and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axes in Athletic Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 68(2):402.

Loucks AB, Vaitukaitis J, Cameron JL, Rogol AD, Skrinar G, Warren MP & Limacher MC (1992). The reproductive system and exercise in women. *Medicine and science in sports and exercise*, 24(6), S288-S293.

Loucks, A. B., & Heath, E. M. (1994). Induction of low-T3 syndrome in exercising women occurs at a threshold of energy availability. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 266(3), R817-R823.

Loucks AB, Verdun M & Heath EM (1998). Low energy availability, not stress of exercise, alters LH pulsatility in exercising women. *J Appl Physiol*, 84:37-46.

Loucks AB (2000). Exercise training in the normal female. In *Sports Endocrinology* (pp. 165-180). Humana Press.

Loucks AB, Thuma JR (2003). Luteinizing Hormone Pulsatility Is Disrupted at a Threshold of Energy Availability in Regularly Menstruating Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(1): 297-311

Lowensteyn, I., Signorile, J. F., & Giltz, K. (1994). The Effect of Varying Body Composition on Swimming Performance. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 8(3), 149-154.

Lüger A, Watschinger B, Deutser P, Svoboda T, Clodi M, Chrousos GP (1992). Plasma growth hormone and prolactin responses to graded levels of acute exercise and to lactate infusion. *Neuroendocrinology*, 56:112-117.

Luton JP, Thieblot P, Valcke JC, Mahoudeau JA, Bricaire H (1977). Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing's disease, *J Clin Endocrinol Metab*, 45(3):488-495.

MacAdams MR, White RH, Chipps BE (1986). Reduction in serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med*, 140:648-651.

McArdle D, Katch FI and Katch VL (2010). Exercise physiology, nutrition, energy and human performance. Ed. Lippincott Williams & Wilkins.

McArdle WD, Katch FI, Katch VL (2004). Nutrition & Performances sportives, Sciences et Pratiques du Sport, Editions De Boeck Université.

McCall GE, Byrnes WC, Fleck SJ, Dickinson A & Kraemer WJ (1999). Acute and chronic hormonal responses to resistance training designed to promote muscle hypertrophy. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 24(1), 96-107.

Maccario M, Valetto MR, Savio P, Aimaretti G, Baffoni C, Procopio M, Grottoli S, Oleandri SE, Arvat E & Ghigo E (1997). Maximal secretory capacity of somatotrope cells in obesity: comparison with GH deficiency. *International Journal of Obesity*, 21, 27-32.

McConnell HJ, O'Connor KA, Brindle E and Williams NI (2002). Validity of methods for analyzing urinary steroid data to detect ovulation in athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 34, 1836-1844.

McEwen BS (1979). Influences of adrenocortical hormones on pituitary and brain function. In Baxter JD & Rousseau GG (Eds), *Glucocorticoid Hormone Action*, New York: Springer.

McGee EA, Hsueh AJ (2000). Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev*, 21: 200.

McNatty KP, Sawers RS, McNeilly AS (1974). A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human Graafian follicle, *Nature*, 250:653–655.

McNatty KP (1979). Relationship between plasma prolactin and the endocrine microenvironment of the developing human antral follicle, *Fertil Steril*, 32:433–438.

McNeilly AS, Chard T (1974). Circulating levels of prolactin during the menstrual cycle, *Clin Endocrinol*, 3:105–112.

McNeely MJ and Soules MR (1988). The diagnosis of luteal phase deficiency. A critical review. *Fertil Steril*, 50, 1–15.

Magiakou MA, Mastorakos G, Webster E & Chrousos GP (1997). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 816(1), 42-56.

Maimoun L, Coste O, Jaussent A, et al. (2010). Bone mass acquisition in female rhythmic gymnasts during puberty: no direct role for leptin. *Clinical Endocrinology*, 72(5): 604-11

Maïmoun L, & Sultan C (2011). Effects of physical activity on bone remodeling. *Metabolism*, 60(3), 373-388.

Maître C (2008). Troubles du cycle de la sportive de haut niveau. *36e Journees de Gynecologie Obstetrique & Fertile*, Palais des Congres Paris, 14-15 novembre 2008

Maître C (2008). Troubles du cycle de la sportive de haut niveau. *Cah INSEP*, 41, 165-174.

Malbon CC, Rapiejko PJ, Watkins DC (1988). Permissive hormone regulation of hormone sensitive effector systems. *Trends in Pharmacological Sciences*, 9, 33–36.

Malcolm CE and Cumming DC (2003). Does anovulation exist in eumenorrheic women? *Obstet Gynecol*, 102, 317–318.

Malina RM (1973). Menarche in athletes: a synthesis and hypothesis. *Ann Hum Biol*, 10: 1–24.

Malina RM (2007). Body composition in athletes: assessment and estimated fatness. *Clin Sports Med*, Jan; 26(1):37-68. Review.

Mallmann ES, Ribeiro MFM, Spritzer PM (2001). Effect of serotonin depletion by p-chlorophenylalanine on serum prolactin levels in

estrogen-treated ovariectomized rats: insights concerning the serotonergic, dopaminergic and opioid systems. *Horm Metab Res*, 33: 337–342.

Mantzoros CS, Qu D, Frederich RC, Susulic VS, Lowell BB, Maratos-Flier E, Flier JS (1996). Activation of beta (3) adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice. *Diabetes*, 45:909–14.

Mantzoros CS, Rosen HN, Greenspan SL, Flier JS, Moses AC (1997). Short-term hyperthyroidism has no effect on leptin levels in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:497–9.

Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD (1997). A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:1066–70.

Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios A, Doulgerakis DE & Flier JS (1997). Leptin Concentrations in Relation to Body Mass Index and the Tumor Necrosis Factor- α System in Humans 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(10), 3408-3413.

Marcus R., Cann C, Madvig P, Minkogg J, Goddard M, Bayer M & Genant H (1985). Menstrual function and bone mass in elite women distance runners: endocrine and metabolic features. *Annals of internal medicine*, 102(2), 158-163.

Marcus RG, Butterfield G, Holloway L, et al (1990). Effects of short term administration of recombinant human growth hormone to elderly people. *J Clin Endocrinol Metab*, 70:519–527.

Maresh CM, Sokmen B, Kraemer WJ, et al (2006). Pituitary-adrenal responses to arm versus leg exercise in untrained man. *Eur J Appl Physiol*, 97:471–477.

Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, et al (2002). Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(11):1407–33.

Maron MB, Horwarth SM, Wilkerson JE (1975): Acute blood biochemical alterations in response to marathon running. *Eur J Appl Physiol*, 34:173-181.

Martha PM, Rogol AD, Veldhuis JD, Kerrigan JR, Goodman DW & Blizzard RM (1989). Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 69, 563-70.

- Martha PM, Rogol AD, Blizzard RM, Shaw MA & Baumann G (1991).** Growth hormone binding protein activity is inversely related to 24-hour growth hormone release in normal boys. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 73, 175-81.
- Martha PM, Gorman KM, Blizzard RM, Rogol AD & Veldhuis JD (1992a).** Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis: relationship to age, pubertal status, and body mass. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 74, 336-44.
- Martha PM, Reiter EO, Dávila N, Shaw MA, Holcombe JH & Baumann G (1992b).** Serum growth hormone (GH)-binding protein/receptor: an important determinant of GH responsiveness. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75, 1464-9.
- Martha PM, Rogol AD, & Veldhuis JD & Blizzard RM (1996).** A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. III. The neuroendocrine growth hormone axis during late prepuberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 4068-74.
- Martin JB (1973).** Neural regulation of growth hormone secretion. Medical progress report. *New England Journal of Medicine*, 288, 1384-93.
- Martin RH, Glass MR, Chapman C, et al (1980).** Human α -lactalbumin and hormonal factors in pregnancy and lactation. *Clin Endocrinol*, 13:223-230.
- Martin JL, Baxter RC (1986).** Insulin-like growth factor binding protein from human plasma. *J Biol Chem*, 261:8754-8760.
- Martinez-Chavez CC, Minghetti M, Migaud H (2008).** GPR54 and rGnRH I gene expression during the onset of puberty in Nile tilapia. *Gen Comp Endocrinol*, 156:224-233
- Marx JO, Ratamess NA, Nindl BC, et al (2001).** Low-volume circuit versus high-volume periodized resistance training in women. *Med Sci Sports Exerc*, 33:635-643.
- Mason JW, Hartley LH, Kotchen TA, Wherry FE, Pennington LL, Jones LG (1973).** Plasma thyroid-stimulating hormone response in anticipation of muscular exercise in the human. *J Clin Endocrinol Metab*, Sep; 37(3):403-6.
- Mason AO, Greives TJ, Scotti MA, Levine J, Frommeyer S, Ketterson ED, Demas GE, Kriegsfeld LJ (2007).** Suppression of kisspeptin expression and gonadotrophic axis sensitivity following exposure to inhibitory day lengths in female Siberian hamsters. *Horm Behav*, 52:492-498
- Masuda A, Shibasaki T, Nakahara M, Imaki T, Kiyosawa Y, Jibiki K, Demura H, Shizume K & Ling N (1985).** The effect of glucose on growth hormone (GH)-releasing hormone-mediated GH secretion in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 60, 523-6.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K (1997).** Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med*, 3:1029-33.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, Miyawaki T, Hanaoka I, Hiraoka J, Yasuno A, Nishimura H, Yoshimasa Y, Nishi S, Nakao K (1997).** Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 2542-7.
- Matarese G (2000).** Leptin and the immune system: how nutritional status influences the immune response. *Eur Cytokine Netw*, 11:7-14.
- Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, Klisovic D, Nahhas RW, Landoll JD (1997).** Leptin is inversely related to age at menarche in humans females. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:3239-45.
- Mauras N, Blizzard RM, Link K, Johnson ML, Rogol AD, Veldhuis JD (1987).** Augmentation of growth hormone secretion during puberty: evidence for a pulse amplitude-modulated phenomenon. *J Clin Endocrinol Metab*, 64(3):596-601.
- Mauras N, Rogol AD & Veldhuis JD (1990).** Increased hGH production rate after low-dose estrogen therapy in prepubertal girls with Turner's Syndrome. *Pediatric Research*, 28, 626-30.
- Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, et al (2011).** High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*, 14:299-306, 2011.
- Meeusen R, de Meirleir K (1985).** Exercise and Brain Neurotransmission. *Sports Med*, 3: 160-188.
- Meirlier KLD, Baeyens L, L' Hermite-Baleriaux Mireille, L' Hermite Marc & Hollmann W (1985).** Exercise-induced prolactin release is related to anaerobiosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 60(6), 1250-1252.
- Meleski BW, Malina RM (1985).** Changes in body composition and physique of elite university-level female swimmers during a competitive season. *J Sports Sci*, Spring; 3(1):33-40.

Mercado M & Baumann G (1993). Growth hormone-binding proteins. *The Endocrinologist*, 3, 268-77.

Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER (1982). Insulin-like growth factors in the fed and fasted states. *J Clin Endocrinol Metab*, 55(5):999-1002.

Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Thresher RR, Malinge I, Lomet D, Carlton MB, Colledge WH, Caraty A, Aparicio SA (2005). Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102:1761-1766.

Michell RH, Kirk CJ, Billah MM (1979). Hormonal stimulation of phosphatidylinositol breakdown with particular reference to the hepatic effects of vasopressin. *Biochem Soc Trans*, 7(5):861-5.

Miell JP, Englaro P, Blum WF (1996). Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal human subjects. *Horm Metab Res*, 28:704-70.

Minetto MA, Lanfranco F, Baldi M, et al (2007). Corticotroph axis sensitivity after exercise: comparison between elite athletes and sedentary subjects. *J Endocrinol Invest*, 30(3):215-23.

Miro F, Smyth CD, Hillier SG (1991). Development-related effects of recombinant activin on steroid synthesis in rat granulosa cells. *Endocrinology*, 129: 3388.

Miro F, Hillier SG (1996). Modulation of granulosa cell deoxyribonucleic acid synthesis and differentiation by activin. *Endocrinology*, 137: 464.

Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Namo H, Itoh H, Mori T, Masuzaki H, Hosoda K, Ogawa Y, Nakao K (1998). Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 3225-9.

Misra M, et al (2003). Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(12) 5615-23.

Misra M, et al (2004). Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(10):4972-80.

Misra M, Klibanski A (2011). The neuroendocrine basis of anorexia nervosa and its impact on bone metabolism. *Neuroendocrinology*, 93(2):65-73.

Misra M, Klibanski A (2014). Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes & Endocrinol*, 2(7), 581-592.

Modest GA, Fangman JJ (2002). Nipple piercing and hyperprolactinemia. *N Engl J Med*, 347:1626-1627.

Mohan S, Bautista CM, Wergedal J, Baylink DJ (1989). Isolation of an inhibitory insulin-like growth factor (IGF) binding protein from bone cell-conditioned medium: a potential local regulator of IGF action. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86:8338-8342.

Mohan S, Nakao Y, Honda Y, Landale E, Leser U, Dony C & Baylink DJ (1995). Studies on the mechanisms by which insulin-like growth factor (IGF) binding protein-4 (IGFBP-4) and IGFBP-5 modulate IGF actions in bone cells. *Journal of Biological Chemistry*, 270(35), 20424-20431.

Mohnike K, Kluba U, Blum WF, Aumann V, Vorwerk P, Mittler U (1995). Serum concentrations of insulin-like growth factors (IGF)-I and IGF-II and IGF binding proteins (IGFBP)-2 and IGFBP-3 in 49 children with ALL, NHL or solid tumors. *Klin Padiat*, 207:225-229.

Momany FA, Bowers CY, Reynolds GA, Chang D, Hong A & Newlander K (1981). Design, synthesis and biological activity of peptides which release growth hormone, *in vitro*. *Endocrinology*, 108, 31-9.

Mountain SJ, Laird JE, Latzka WA, Sawka MN (1997). Aldosterone and vasopressin responses in the heat: hydration level and exercise intensity effects. *Med Sci Sports Exerc*, 29: 661-668.

Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG (1997). Biological actions of androgens. *Endocr Rev*, 8:1-28.

Morales C, Garcia-Pardo L, Reymundo C et al (2000). Different patterns of structural luteolysis in the human corpus luteum of menstruation. *Hum Reprod*, Oct;15(10):2119-28.

Moromisato, DY, Moromisato MY, Zanconato S, Roberts J, Brasel JA & Cooper DM (1996). Effect of hypoxia on lung, heart, and liver insulin-like growth factor-I gene and receptor expression in the newborn rat. *Critical care medicine*, 24(6), 919-924.

Mortola JF, Rasmussen DD, & Yen SSC (1989). Alterations of the Adrenocorticotropin-Cortisol Axis in Normal Weight Bulimic Women: Evidence for a Central Mechanism*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 68(3), 517-522.

- Mueller WM, Gregoire F, Stanhope KL, Mobbs CV, Mizuno TM, Warden CH, Stern JS, Havel PJ (1998).** Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured adipocytes. *Endocrinology*, 139:551–8.
- Mühlenstedt D, Bohnet HG, Hanker JP, et al (1978).** Short luteal phase and prolactin, *Int J Fertil*, 23:213–218.
- Müller EE (1987).** Neural control of somatotrophic function. *Physiological Reviews*, 67, 962–1053.
- Muller MB, Wurst W (2004).** Getting closer to affective disorders: the role of CRH receptorsystems. *Trends Mol Med*, 10(8):409–15.
- Munck A, Guyre PM & Holbrook NJ (1984).** Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Reviews*, 5, 25–44.
- Murakami T, Iida M, Shima K (1995).** Dexamethasone regulates obese expression in isolated rat adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 214:1260–1267.
- Murphy LJ & Friesen HG (1988).** Differential effects of estrogen and growth hormone on uterine and hepatic insulin-like growth factor I gene expression in the ovariectomized hypophysectomised rat. *Endocrinology*, 122, 325–32.
- Myers MG, Cowley MA & Münzberg H (2008).** Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu. Rev. Physiol.*, 70, 537–556.
- Myerson M, Gutin B, Warren, MP, May MT, Contento I, Lee M & Brooks-Gunn J (1991).** Resting metabolic rate and energy balance in amenorrheic and eumenorrheic runners. *Medicine and science in sports and exercise*, 23(1), 15–22.
- Nader S, Riad-Gabriel M, Saad MF (1977).** The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:3074–7.
- Nakamoto JM, Gertner JM, Press CM, Hintz RL, Rosenfeld RG & Genel M (1986).** Suppression of the growth hormone (GH) response to clonidine and GH-releasing hormone by exogenous GH. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 62, 822–6.
- Nakamura T, Takio K, Eto Y et al (1990).** Activin-binding protein from rat ovary is follistatin. *Science*, 247: 836.
- Nakatani A, Shimasaki S, Depaolo LV et al (1991).** Cyclic changes in follistatin messenger ribonucleic acid and its protein in the rat ovary during the estrous cycle. *Endocrinology*, 129: 603.
- Nattiv AA & Lynch L (1994a).** The female athlete triad. Managing an acute risk of long-term health. *Physician and sportsmedicine*, 22(1).
- Nattiv AA, Agostini R, Drinkwater B & Yeager KK (1994b).** The female athlete triad. The inter-relatedness of disordered eating, amenorrhea, and osteoporosis. *Clinics in sports medicine*, 13(2), 405–418.
- Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, Sanborn CF, Sundgot-Borgen J, Warren MP (2007).** American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc*, Oct; 39(10):1867–82.
- Navarro VM, Castellano JM, Fernández-Fernández R, Tovar S, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M (2005).** Effects of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54, on follicle stimulating hormone secretion in the rat. *Endocrinology*, 146:1689–1697.
- Näveri H, Kuoppasalmi K, Härkönen M (1985a).** Plasma glucagon and catecholamines during exhaustive short-term exercise. *Eur J Appl Physiol*, 53, 308–311.
- Näveri H, Kuoppasalmi K & Härkönen M (1985b).** Metabolic and hormonal changes in moderate and intense long-term running exercises. *International journal of sports medicine*, 6(5), 276–281.
- Nazar K (1981).** Glucostatic control of hormonal responses to physical exercise in men. In *Biochemistry of exercise IV-A*, ed. Poortmans J and Niset G, 188–195. *Baltimore: University Park Press*.
- Nazar K, Jezová D, Kowalik-Borówka E (1989).** Plasma vasopressin, growth hormone and ACTH responses to static handgrip in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 58(4):400–4.
- Nevill, ME, DJ Holmyard, GM Hale, P. Allsop, A. von Oosterhout, JM Burrin, and AM Nevill (1996).** Growth hormone response to treadmill sprinting in sprint and endurance-trained athletes. *Eur J Appl Physiol*, 72:460–467.
- Newsholme EA, Acworth IN, Blomstrand E (1987).** Amino acids, brain neurotransmitters and a functional link between muscle and brain that is important in sustained exercise. In: Benzi G, (ed). *Advances in Biochemistry*. London: John Libbey Eurotext, 127–138.

- Nikolarakis KE, Almeida OFX, & Herz A (1986).** Corticotropin-releasing factor (CRF) inhibits gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release from superfused rat hypothalamus in vitro. *Brain research*, 377(2), 388-390.
- Nindl BC, Kraemer WJ, Marx JO, et al (2001).** Overnight responses of the circulating IGF-I system after acute, heavy-resistance exercise. *J Appl Physiol*, 90:1319-1326.
- Nishimura H & Fan Z (2003).** Regulation of water movement across vertebrate renal tubules. *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol*, 136(3):479-8.
- Noel GL, Suh HK, Stone SJG, et al (1972):** Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress, *J Clin Endocrinol Metab*, 35:840-851.
- Noel GL, Suh HK, Frantz AG (1974):** Prolactin release during nursing and breast stimulation in postpartum and nonpostpartum subjects, *J Clin Endocrinol Metab*, 38:413-423.
- Nokin J, Vekemans M, L'Hermite M, Robyn C (1972).** Circadian periodicity of serum prolactin concentration in man. *Br J Med*, 3: 561-562.
- Noland RC, Baker JT, Boudreau SR, Kobe RW, Tanner CJ, Hickner RC, McCammon MR, Houmard JA (2001).** Effect of intense training on plasma leptin in male and female swimmers. *Med Sci Sports Exerc*, 33:227-231.
- Norton KI & Olds TS (1996).** *Anthropometrica*. Sydney: UNSW Press.
- Nyholm B, Fisker S, Lund S, Møller N, Schmitz O (1997).** Increased circulating leptin concentrations in insulin-resistant first-degree relatives of patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: relationship to body composition and insulin sensitivity but not to family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*, 136:173-9.
- Ocampo-Lim B, Guo W, DeMott Friberg R, Barkan AL, & Jaffe CA (1996).** Nocturnal growth hormone (GH) secretion is eliminated by infusion of GH-releasing hormone antagonist. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 4396-9.
- Odink J, Van der Beek EJ, Van den Bergh H, Bogaards JJ, Thissen JT (1986).** Effect of work load on free and sulfate-conjugated plasma catecholamines, prolactin, and cortisol. *Int J Sports Med*, 7: 352-357.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM (2014).** Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*, 311: 806-14.
- Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Masuda Y, Ishibashi Y, Watanabe T, Asada M, Yamada T, Suenaga M, Kitada C, Usuki S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M (2001).** Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*, 411:613-617.
- Okazaki T, Himeno E, Manri H, Ogata H, Ikeda M (1999).** Effects of mild aerobic exercise and mild hypocaloric diet on plasma leptin in sedentary females. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 26:415-420.
- Olster DH & Ferin M (1987).** Corticotropin-Releasing Hormone Inhibits Gonadotropin Secretion in the Ovariectomized Rhesus Monkey*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 65(2), 262-267.
- Olive JL, Miller GD (2001).** Differential effects of maximal- and moderate-intensity runs on plasma leptin in healthy trained subjects. *Nutrition*, 17:365-369.
- Oliver JE, Aitman TJ, Powell JF et al (1989).** Insulin-like growth factor-I gene expression in the rat ovary is confined to the granulosa cells of developing follicles. *Endocrinology*, 124: 2671, 1989
- Oliver P, Picó C, Palou A (2001).** Ontogenesis of leptin expression in different adipose tissue depots in the rat. *Pflugers Arch*, 442:383-90.
- Oliver RL, Davis JR, White A (2003).** Characterisation of ACTH related peptides in ectopic Cushing's syndrome. *Pituitary*. 6(3):119-26.
- Orban Z, Bornstein SR, Chrousos GP (1998).** The interaction between leptin and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Horm Metab Res*, 30:231-5.
- Orth DN, Kovacs WJ & Debold CR (1992).** The adrenal cortex. In WILSON J.D. & FOSTER, D.W. (Eds), *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th Edn, pp.489-619, Philadelphia: W.B.Saunders.
- Ostlund Jr RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R (1996).** Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:3909-13.
- Ovesen P, Vahl N, Fisker S, Veldhuis JD, Christiansen JS & Jørgensen JOL (1998).** Increased pulsatile, but not basal, growth hormone secretion rates and plasma insulin-like growth factor I levels

during periovulatory interval in normal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 1662-7.

Page-Wilson G, Reitman-Ivashkov E, Meece K, White A, Rosenbaum M, Smiley RM, Wardlaw SL (2013). Cerebrospinal fluid levels of leptin, proopiomelanocortin, and agouti-related protein in human pregnancy: evidence for leptin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 98:264-71.

Paolisso G, Ammendola S, Del Buono A, Gambardella A, Riondino M, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Carella C, Varricchio M (1997). Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action, and cognitive function. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:2204-9.

Papasprou-Rao S, Schneider SH, Petersen RN, Fried SK (1997). Dexamethasone increases leptin expression in humans in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:1635-7.

Parera N, Colomé C (2010). Menstruación en adolescentes, ¿qué podemos esperar?. *An Pediatr Contin*, 8(6): 271-8.

Parhar IS, Ogawa S, Sakuma Y (2004). Laser-captured single digoxigenin-labeled neurons of gonadotropin-releasing hormone types reveal a novel G protein-coupled receptor (Gpr54) during maturation in cichlid fish. *Endocrinology*, 145:3613-3618.

Park HK & Ahima RS (2015). Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*, 64(1), 24-34.

Parker DC, Rossman LG, Vanderlaan EF (1973). Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-NonREM cycles. *J Clin Endocrinol Metab*, 38:646-651.

Pasman WJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WHM (1998). The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 274:E280-E286.

Patel BK, Koenig JL, Kaplan LM, Hooi SC (1998). Increase in plasma leptin and Lep mRNA concentrations by food intake is dependent on insulin. *Metabolism*, 47:603-7.

Paul S, Pramanick K, Kundu S, Kumar D & Mukherjee D (2010). Regulation of ovarian steroidogenesis in vitro by IGF-I and insulin in common carp, *Cyprinus carpio*: stimulation of

aromatase activity and P450arom gene expression. *Molecular and cellular endocrinology*, 315(1), 95-103.

Penman, E., Wass, J. A. H., Medbak, S., Morgan, L., Lewis, J. M., Besser, G. M., & Rees, L. H. (1981). Response of circulating immunoreactive somatostatin to nutritional stimuli in normal subjects. *Gastroenterology*, 81(4), 692-699.

Perianes-Cachero A, Burgos-Ramos E, Puebla-Jiménez L, Canelles S, Frago LM, Hervás-Agular A, de Frutos S, Toledo-Lobo MV, Mela V, Viveros MP, Argente J, Chowen JA, Arilla-Ferreiro E, Barrios V (2013). Acute up-regulation of the rat brain somatostatin receptor-effector system by leptin is related to activation of insulin signaling and may counteract central leptin actions. *Neuroscience*, 252:289-301.

Perkins RB, Hall JE, Martin KA (1999). Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: spectrum, stability, and response to neurotransmitter modulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(6):1905-11.

Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K & Shulman GI (1996). Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *New England Journal of Medicine*, 335(18), 1357-1362.

Peruse L, Gollier G, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Nadeau A, Zimmet PZ, Bouchard C (1997). Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol*, 83:5-10, 1997.

Pettersson F, Fries H & Nillius SJ (1973). Epidemiology of secondary amenorrhea; incidence and prevalence rates. *American journal of obstetrics and gynecology*, 117(1), 80-86.

Peterson HR, Rothscild M, Weinberg CR, Fell RD, McLeish KR, Pfeiffer MA (1988). Body fat and activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med*, 318:1077-83.

Petraglia F, Vale W & Rivier C (1986). Opioids Act Centrally to Modulate Stress-Induced Decrease in Luteinizing Hormone in the Rat*. *Endocrinology*, 119(6), 2445-2450.

Petraglia F, Sutton S, Vale W & Plotsky P (1987). Corticotropin-Releasing Factor Decreases Plasma Luteinizing Hormone Levels in Female Rats by Inhibiting Gonadotropin-Releasing Hormone Release into Hypophyseal-Portal Circulation*. *Endocrinology*, 120(3), 1083-1088.

- Pielecka-Fortuna J, Chu Z, Moenter SM (2008).** Kisspeptin acts directly and indirectly to increase gonadotropin-releasing hormone neuron activity and its effects are modulated by estradiol. *Endocrinology*, 149:1979–1986.
- Pirke KM, Wuttke W and Schweiger U (1989).** The menstrual cycle and its disorders. Influences of nutrition, exercise and neurotransmitters. *Springer-Verlag, Berlin Heidelberg*.
- Pitsiladis YP, Strachan AT, Davidson I, Maughan RJ (2002).** Hyperprolactinemia during prolonged exercise in the heat: evidence for a centrally mediated component of fatigue in trained cyclists. *Exp Physiol*, 87: 215–226.
- Plant TM, Ramaswamy S, Dipietro MJ (2006).** Repetitive activation of hypothalamic G-protein-coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (*Macaca mulatta*) elicits a sustained train of gonadotropin-releasing hormone discharges. *Endocrinology*, 147:1007–1013.
- Poehlman ET, Copeland KC (1990).** Influence of physical activity on insulin-like growth factor-I in healthy younger and older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 71:1468–1473.
- Poindexter AN, Buttram VC, Besch P (1977).** Circulating prolactin levels, I. Normal females. *Int J of Fertil*, 22:1–5.
- Pompolo S, Pereira A, Scott CJ, Fujiyama F, Clarke JJ (2003).** Evidence for estrogenic regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by glutamatergic neurons in the ewe brain: an immunohistochemical study using an antibody against vesicular glutamate transporter-2. *J Comp Neurol*, 465:136–144.
- Pompolo S, Pereira A, Estrada KM, Clarke JJ (2006).** Colocalization of kisspeptin and gonadotropin-releasing hormone in the ovine brain. *Endocrinology*, 147:804–810.
- Pontiroli AE, Lanzi R, Monti LD, Sandoli E & Pozza G (1991).** Growth hormone (GH) autofeedback on GH response to GH-releasing hormone. Role of free fatty acids and somatostatin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 72(2), 492–495.
- Port K (1991).** Serum and saliva cortisol responses and blood lactate accumulation during incremental exercise testing. *Int J Sports Med*, Oct; 12(5):490–4.
- Postel-Vinay MC & Finidori J (1995).** Growth hormone receptor: structure and signal transduction. *European journal of endocrinology*, 133(6), 654–659.
- Pralong FP, Roduit R, Waeber G, Castillo E, Mosimann F, Thorens B, Gaillard RC (1998).** Leptin inhibits directly glucocorticoid secretion by normal human and rat adrenal gland. *Endocrinology*, 139:4264–8.
- Presser HB (1974).** Temporal data relating to the human menstrual cycle. In: Ferin M, Halber F, Richart RM, et al., editors. *Biorhythms and human reproduction*. New York: Wiley; p. 145–60.
- Prior JC, Ho Yuen B, Clement P, Bowie L, Thomas J (1982).** Reversible luteal phase changes and infertility associated with marathon training. *Lancet*, 1:269–270.
- Puder JJ, Freda PU, Goland RS et al (2000).** Stimulatory effects of stress on gonadotropin secretion in estrogen-treated women. *J Clin Endocrinol Metab*, Jun; 85(6):2184–8.
- Pugliese MT, Lifshitz F, Grad G, Fort P & Marks-Katz M (1983).** Fear of obesity: a cause of short stature and delayed puberty. *New England Journal of Medicine*, 309 (9), 513–518.
- Purdon C, Brousson M, Nyveen SL, et al (1993).** The roles of insulin and catecholamines in the glucoregulatory response during intense exercise and early recovery in insulin-dependent diabetic and control subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 76:566–73.
- Pyka G, Wiswell RA & Marcus R (1992).** Age-dependent effect of resistance exercise on growth hormone secretion in people. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75, 404–7.
- Quaynor S, Hu L, Leung PK, Feng H, Mores N, Krsmanovic LZ, Catt KJ (2007).** Expression of a functional G protein-coupled receptor 54-kisspeptin autoregulatory system in hypothalamic gonadotropin-releasing hormone neurons. *Mol Endocrinol*, 21:3062–3070.
- Quenell JH, Howell CS, Roa J, Augustine RA et al (2011).** Leptin deficiency and diet induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Endocrinology*, 152: 1541–1550.
- Quigley ME, Ropert JF (1981).** Acute prolactin release triggered by feeding. *J Clin Endocrinol Metab*, 52:1043–1045.
- Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H (2003).** Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 58(2):185–191.

- Rabin D, Gold PW, Margioris A, et al (1988).** Stress and reproduction: Interactions between the stress and reproductive axis. In: Chrousos GP, Loriaux DL, Gold PW (eds) *Mechanisms of physical and emotional stress*. Plenum Press, New York, pp 377–390.
- Racette SB, Coppack SW, Landt M, Klein S (1997).** Leptin production during moderate-intensity aerobic exercise. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:2275–2277.
- Raff H (1987).** Glucocorticoid inhibition of neurohypophyseal vasopressin secretion. *American Journal of Physiology*, 21, R635–R644.
- Raffin-Sanson ML, de Keyser Y, Bertagna X (2003).** Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. *Eur J Endocrinol*, 149(2):79–90.
- Rahkila P, Hakala E, Alén M, et al (1988).** Beta-endorphin and corticotropin release is dependent on a threshold intensity of running exercise in male endurance athletes. *Life Sci*, 43(6):551–8.
- Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S (1997).** Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev*, 18(6):801–31.
- Rajkovic IA, Valiontis E, Ho KK (1994).** Direct quantitation of growth hormone binding protein in human serum by ligand-immunofunctional assay: comparison with immunoprecipitation and chromatographic methods. *J Clin Endocrinol Metab*, 78:772–777.
- Ramaswamy S, Seminara SB, Pohl CR, DiPietro MJ, Crowley Jr WF, Plant TM (2007).** Effect of continuous intravenous administration of human metastatin 45–54 on the neuroendocrine activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology*, 148:3364–3370.
- Ramaswamy S, Guerriero KA, Gibbs RB, Plant TM (2008).** Structural interactions between kisspeptin and GnRH neurons in the mediobasal hypothalamus of the male Rhesus monkey (*Macaca mulatta*) as revealed by double immunofluorescence and confocal microscopy. *Endocrinology*, 149:4387–4395.
- Rappaport R., Prevot C & Czernichow P (1980).** Somatomedin activity and growth hormone secretion. *Acta Paediatrica*, 69 (1), 37–41.
- Rasmussen MH, Frystyk J, Andersen T, Breum L, Christiansen JS & Hilsted J (1994).** The impact of obesity, fat distribution, and energy restriction on insulin-like growth factor-I (IGF), IGF-binding protein-3, insulin, and growth hormone. *Metabolism*, 43, 315–19.
- Rasmussen MH, Juul A, Kjems LL, Skakkebjæk NE & Hilsted J (1995a).** Lack of stimulation of 24-hour growth hormone release by hypocaloric diet in obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80, 796–801.
- Rasmussen MH, Hvidberg A, Juul A, Main KM, Gotfredsen A, Skakkebjæk NE & Hilsted J (1995b).** Massive weight loss restores 24-hour growth hormone release profiles and serum insulin-like growth factor-I levels in obese subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80, 1407–15.
- Raymond LW, Sode J, Tucci JR (1972).** Adrenocortical response to non-exhaustive muscular exercise. *Acta Endocrinol (Copenh)*, May; 70(1):73–80.
- Raynaud J, Drouet L, Martineaud JP, Bordachar J, Coudert J & Durand J (1981).** Time course of plasma growth hormone during exercise in humans at altitude. *Journal of Applied Physiology*, 50(2), 229–233.
- Redman LM, Loucks AB (2005).** Menstrual Disorders in Athletes. *Sports Med*, 35: 747–55.
- Reichlin, S. (1974).** Regulation of somatotrophic hormone secretion. In *Handbook of Physiology*. Sect. 7. *Endocrinology*, ed. R. O. Greep & E. B. Astwood, vol. IV. *The Pituitary Gland and its Neuroendocrine Control*, ed. E. Knobil & W. H. Sawyer, pp. 405–47. Washington, DC: American Physiological Society.
- Reichlin S (1998).** Hypothalamus and pituitary: neuroendocrinology. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders, 1998: 165–248.
- Remesar X, Rafecas I, Fernández-López JA, Alemany M (1997).** Is leptin an insulin counter-regulatory hormone? *FEBS Lett*, 402:9–11.
- Rennie MJ & Johnson RH (1974).** Alteration of metabolic and hormonal responses to exercise by physical training. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 33(3), 215–226.
- Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermann I, Urdal P, Holme I, Drevon C (2001).** Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nutr*, 73:240–245.
- Reul BA, Ongemba LM, Pottier A-M, Henquin J-C, Brichard SM (1997).** Insulin and insulin-like growth factor 1 antagonize the stimulation of ob gene

expression by dexamethasone in cultured rat adipose tissue. *Biochem J*, 324:605–10.

Revel FG, Saboureaux M, Masson-Pévet M, Pévet P, Mikkelsen JD, Simonneaux V (2006). Kisspeptin mediates the photoperiodic control of reproduction in hamsters. *Curr Biol*, 16:1730–1735.

Reyes TM, Lewis K, Perrin MH, et al (2001). Urocortin II: a member of the corticotropin-releasing factor (CRF) neuropeptide family that is selectively bound by type 2 CRF receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(5):2843–8.

Richard N, Galmiche G, Corvaisier S, Caraty A, Kottler ML (2008). KiSS-1 and GPR54 genes are co-expressed in rat gonadotrophs and differentially regulated in vivo by oestradiol and gonadotrophin-releasing hormone. *J Neuroendocrinol*, 20:381–393

Richard N, Corvaisier S, Camacho E, Kottler ML (2009). KiSS-1 and GPR54 at the pituitary level: overview and recent insights. *Peptides*, 30:123–129

Richerson GB (2004). Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. *Nature Rev*, 5: 449–461.

Rickenlund A, Carlstrom K, Ekblom B, et al. (2003). Hyperandrogenicity is an alternative mechanism underlying oligomenorrhea or amenorrhea in female athletes and may improve physical performance. *Fertility and Sterility*, 79: 947-55

Rickenlund A, Thoren M, Carlstrom K, et al. (2004). Diurnal Profiles of Testosterone and Pituitary Hormones Suggest Different Mechanisms for Menstrual Disturbances in Endurance Athletes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2): 702-7

Riedel M, Hoeft B, Blum WF, von zur Mühlen A & Brabant G (1995). Pulsatile growth hormone secretion in normal-weight and obese men: differential metabolic regulation during energy restriction. *Metabolism*, 44, 605-10.

Rigamonti AE, Sartorio A, Bonomo SM, Giunta M, Grassi G, Perotti M, Cella SG, Müller EE, Pincelli A (2012). Effect of a somatostatin infusion on circulating levels of adipokines in obese women. *Metabolism*, 61:1797–802.

Rigg LA, Lein A, Yen SSC (1977). Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation, *Am J Obstet Gynecol*, 129:454–456.

Rivier C & Vale W (1984). Influence of Corticotropin-Releasing Factor on Reproductive Functions in the Rat*. *Endocrinology*, 114(3), 914-921.

Rivier C & Rivest S (1991). Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: Peripheral and central mechanisms. *Biol Reprod*, 45:523–532.

Rivoire M, Rivoire I and M. Ponjol M (1953). La fatigue syndrome d'insuffisance surrenale fonctionelle. *Presse Medicale*, 61:1431-3

Robertson MT, Boyajian MJ, Patterson K, Robertson W (1986). Modulation of the chloride concentration of human sweat by prolactin. *Endocrinology*, 119: 2439–2444.

Rojas Vega S (2001). Effects of respiratory stress on plasma prolactin concentration, Doctoral Thesis. German Sport University, Cologne.

Rojas Vega S, Strüder HK, Hollmann W (2003). Plasma prolactin concentration increases after hypercapnia acidosis. *Horm Metab Res*, 35: 1–4.

Rojas Vega S, Strüder HK, Vera Wahrmann B, Bloch W, Hollmann W (2006). Bicarbonate reduces serum prolactin increase induced by exercise to exhaustion. *Med Sci Sport Exerc*, 38: 675–680.

Rojas Vega S, Kleinert J, Sulprizio M, Hollmann Bloch W, Strüder HK (2011). Impact of exercise on serum concentrations of neurotrophic factors in pregnant and postpartum women. *PNEC*, 36:220–227.

Rojas Vega S, Hollmann W & Strüder HK (2012). Influences of exercise and training on the circulating concentration of prolactin in humans. *Journal of neuroendocrinology*, 24(3), 395-402.

Rojdmark S, Berg A, Kallner G (1988). Hypothalamic-pituitary-testicular axis in patients with hyperthyroidism, *Horm Res*, 29(5-6):185–190.

Romero AM, Krajewski SJ, Voytko ML, Rance NE (2007). Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*, 92:2744–2750.

Romon M, Lebel P, Velly C, Marecaux N, Fruchart JC, Dallongeville J (1999). Leptin response to carbohydrate or fat meal and association with subsequent satiety and energy intake. *Am J Physiol*, 277:E855–61.

Ronkainen H et al (1984). Pubertal and menstrual disorders of female runners, skiers and volleyball players. *Gynecol Obstet Invest*, 18(4):183-189.

- Ross WD & Marfell-Jones MJ (1991). Kinanthropometry. En: J. D. MacDougal, H. A. Wenger, H. J. Green (Eds). *Physiological Testing of the High Performance* (2a ed. pp. 223-308). Champaign, Illinois: Human Kinetics.
- Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL (1996). Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:3424-7.
- Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Murphy E, Chu F, Leibel RL (1997). Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:3647-54.
- Rosenbaum M & Leibel RL (1998). Leptin: a molecule integrating somatic energy stores, energy expenditure and fertility. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 9(3), 117-124.
- Rosenbaum M, Murphy EM, Heymsfield SB, Matthews DE, Leibel RL (2002). Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:2391-4.
- Rosenbloom AL (1999). Growth hormone insensitivity: physiological and genetic basis, phenotype, and treatment. *The journal of pediatrics*, 135(3), 280-289.
- Rosenfeld RG (1994). Circulating growth hormone binding proteins. *Horm Res*, 42:129-132.
- Rosenthal SM, Hulse JA, Kaplan SL & Grumbach MM (1986). Exogenous growth hormone inhibits growth hormone-releasing factor-induced growth hormone secretion in normal men. *Journal of Clinical Investigation*, 77, 176-80.
- Rosetta L, Harrison GA, Read GF (1998). Ovarian impairments of female recreational distance runners during a season of training. *Ann Hum Biol*, Jul-Aug;25(4):345-57.
- Ross RJM, Borges F, Grossman A, Smith R, Ngahfoong L, Rees LH, Savage MO & Besser GM (1987). Growth hormone pretreatment in man blocks the response to growth hormone-releasing hormone: evidence for a direct effect of growth hormone. *Clinical Endocrinology*, 26, 117-23.
- Rossetti L (2000). Perspective: hexosamines and nutrient sensing. *Endocrinology*, 141:1922-5.
- Roszkowska-Gancarz M, Jonas M, Owczarz M, Kurylowicz A, Polosak J, Franek E, Słusarczyk P, Mossakowska M, Puzianowska-Kuzniczak M (2014). Age-related changes of leptin and leptin receptor variants in healthy elderly and long-lived adults. *Geriatr Gerontol Int*, 15(3), 365-371.
- Roth J., Glick, SM, Yalow RS & Berson SA (1963). Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification. *Metabolism: clinical and experimental*, 12, 577.
- Rudman D, Kutner MH, Rogers C.M, Lubin MF, Fleming GA & Bain RP (1981). Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity. *Journal of Clinical Investigation*, 67, 1361-9.
- Rupprecht R, Lesch KP, Muller U, Beck G, Beckmann H & Schulte HM (1989). Blunted adrenocorticotropin but normal β -endorphin release after human corticotropin-releasing hormone administration in depression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 69(3), 600-603.
- Nindl BC, Kraemer WJ, Arciero PJ, Samatalee N, Leone CD, Mayo M, Hafeman DL (2002). Leptin concentrations experience a delayed reduction after resistance exercise in males. *Med Sci Sports Exerc*, 34:608-613.
- Saad MF, Khan A, Sharma A, Michael R, Riad-Gabriel MG, Boyadjian R, Jinagouda SD, Steil GM, Kamdar V (1998). Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes*, 47:544-9.
- Sadler SE, Angleson JK & Dsouza M (2010). IGF-1 receptors in *Xenopus laevis* ovarian follicle cells support the oocyte maturation response. *Biology of reproduction*, 82(3), 591-598.
- Salmon WD, Jr., Daughaday WH (1957). A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med*, 49:825-36.
- Sanborn CF, Albrecht BH, Wagner WW (1987). Athletic amenorrhea: lack of association with body fat. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 19(3): 207-12.
- Sanborn CF, Martin BJ, Wagner WW (1982). Is athletic amenorrhea specific to runners?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 143(8).
- Sano T, Asa SL & Kovacs K (1988). Growth hormone – releasing hormone producing tumors: clinical, biochemical and morphological manifestations. *Endocr Rev*, 9: 357.

- Sarkar DK, Yen SSC (1985).** Hyperprolactinemia decreases the luteinizing hormone-releasing hormone concentration in pituitary portal plasma: a possible role β -endorphin as a mediator. *Endocrinology*, 116:2080–2084.
- Sauder SE, Frager M, Case GD et al (1984).** Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: responses to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab*, 59:941–948, 1984.
- Sawchenko PE, Swanson LW (1985).** Localization, colocalization, and plasticity of corticotropin-releasing factor immunoreactivity in rat brain. *Fed Proc*, 44(1 Pt 2):221–7.
- Scacchi M, Pincelli AI, Caumo A, Tomasi P, Delitala G, Baldi G & Cavagnini F (1997).** Spontaneous nocturnal growth hormone secretion in anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(10), 3225–3229.
- Schally AV, Arimura A, Baba Y, Nair RM, Matsuo H, Redding TW, et al (1971).** Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun*, 1971; 43(2):393–9.
- Scheithauer BW, Sano T, Kovacs K, et al (1990).** The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc*, 65:461–474.
- Schlechte JA, Sherman B, Martin R (1983).** Bone density in amenorrheic women with and without hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 56:1120–1123, 1983.
- Schlechte J, El-Khoury G, Kathol M, et al (1987).** Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 64:1021–1026, 1987.
- Schnabel A, Kindermann W, Schmitt WM, Biro G & Stegmann H (1982).** Hormonal and metabolic consequences of prolonged running at the individual anaerobic threshold. *International journal of sports medicine*, 3(3), 163–168.
- Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, Caro JF (1997).** Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest*, 100:1882–7.
- Schulz KD, Geiger W, Del Pozo E, et al (1978).** Pattern of sexual steroids, prolactin, and gonadotropic hormones during prolactin inhibition in normally cycling women. *Am J Obstet Gynecol*, 132:561–566, 1978.
- Schwartz B, Cumming DC, Riordan E, Selye M, Yen SCC and Rebar RW (1981).** Exercise-associated amenorrhea, a distinct entity? *Am J Obstet Gynecol*, 141,662–670.
- Schwarz L, Kindermann W (1990).** Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone, cortisol and catecholamines during aerobic and anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 61(3-4):165–71.
- Schwartz MW, Peskind E, Boyko EJ, Porte Jr D (1996).** Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med*, 2:589–93.
- Schwarz AJ, Brasel JA, Hintz RL, Mohan S, Cooper DM (1996).** Acute effect of brief low- and high-intensity exercise on circulating IGF-1, II, and IGF binding protein-3 and its proteolysis in young healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:3492–3497.
- Schwartz, MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ & Baskin DG (2000).** Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661–671.
- Seene T, Masso R, Oks M, Viru A, Seppet E (1978).** Changes in the adrenal cortex during adaptation to different regimes of physical activity. *Sechenov Physiol J USSR*, 64, 1444–1450.
- Segal KR, Landt M, Klein S (1996).** Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes*, 45:988–91.
- Seminara SB, Dipietro MJ, Ramaswamy S, Crowley Jr WF, Plant TM (2006).** Continuous human metastatin 45–54 infusion desensitizes G protein-coupled receptor 54-induced gonadotropin-releasing hormone release monitored indirectly in the juvenile male Rhesus monkey (*Macaca mulatta*): a finding with therapeutic implications. *Endocrinology*, 147:2122–2126.
- Shalts E, Feng YJ, Ferin M (1992).** Vasopressin mediates the interleukin-1 alpha-induced decrease in luteinizing hormone secretion in the ovariectomized rhesus monkey. *Endocrinology*, Jul; 131(1):153–8.
- Shalts E, Feng YJ, Ferin M (1992).** Vasopressin mediates the interleukin-1 alpha-induced decrease in luteinizing hormone secretion in the ovariectomized rhesus monkey. *Endocrinology*, Jul; 131(1):153–8.
- Shangold M, Freeman R, Thyssen B, Gatz M (1979).** The relationship between long-distance running, plasma progesterone, and luteal phase length. *Fertility and Sterility*, 31(2):130–3.

Shangold MM: Menstruación. En **Shangold MM, Mirkin G (1988)**. Women and exercise: physiology and sports medicine. Philadelphia: F.A. Davis 1988. Pág 129-144.

Sherman BM & Korenman SG (1974). Measurement of serum LH, FSH, estradiol and progesterone in disorders of the human menstrual cycle: the inadequate luteal phase. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 39(1), 145-149.

Sherman BM, Halmi KA & Zamudio R (1975). LH and FSH Response to Gonadotropin-Releasing Hormone in Anorexia Nervosa: Effect of Nutritional Rehabilitation 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 41(1), 135-142.

Shetty GK, Matarese G, Magkos F, Moon H-S, Liu X, Brennan AM, Mylvaganam G, Sykoutri D, Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, Newgard CB, Unger RH (1996). Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93:14564-8.

Shetty GK, Matarese G, Magkos F, Moon H-S, Liu X, Brennan AM, Mylvaganam G, Sykoutri D, DePaoli AM, Mantzoros CS (2011). Leptin administration to overweight and obese subjects for six months increases free leptin concentrations but does not alter circulating hormones of the thyroid and IGF axes during weight loss induced by a mild hypocaloric diet. *Eur J Endocrinol*, 165:249-54.

Sherwood OD (1994). Relaxin. In: Knobil E, Neill JD (Eds.), *The Physiology of Reproduction*, second ed. Raven Press, pp.861-1009.

Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari A, Ohtani K, Sato N & Mori M (1997). Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *Journal of Endocrinology*, 154(2), 285-292.

Siders WA, Lukaski HC, Bolonchuk WW (1993). Relationships among swimming performance, body composition and somatotype in competitive collegiate swimmers. *J Sports Med Phys Fitness*, Jun; 33(2):166-71

Sieberg R, Nilsson CG, Stenman UH, & Widholm O (1986). Endocrinologic features of oligomenorrheic adolescent girls. *Fertility and sterility*, 46(5), 852-857.

Siiteri PK, McDonald PC (1973). Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In: Greep RO, Astwood E (eds): *Handbook of Physiology*, section 7: Endocrinology. Washington DC, American Physiology Society, chapter 28:615.

Simsch C et al (2002). Training intensity influences leptin and thyroid hormones in highly trained rowers. *Int J Sports Med*, 23(6):422-7.

Singh KB (1981). Menstrual disorders in college students. *American journal of obstetrics and gynecology*, 140(3), 299-302.

Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C, Caro JF (1996). Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and noninsulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest*, 97:1344-7.

Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C, Caro JF (1996a) Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and noninsulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest*, 97:1344-7.

Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF (1996b). Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest*, 98:1277-82.

Siri WE (1956). The gross composition of the body. *Advances in Biological and Medical Physics*, 4, pp.239-280.

Skoluda N, Dettenborn L, Stalder T, Kirschbaum C (2012). Elevated hair cortisol concentrations in endurance athletes. *Psychoneuroendocrinology*, 37(5):611-7.

Skrabanek P, McDonald D, De Valera E, et al (1980). Plasma prolactin in amenorrhoea, infertility, and other disorders: a retrospective study of 608 patients. *Irish J Med Sci*, 149:236-245.

Slater GJ, Rice AJ, Mujika I, Hahn AG, Sharpe K, Jenkins DG (2005). Physique traits of lightweight rowers and their relationship to competitive success. *Br J Sports Med*, Oct; 39(10):736-41.

Sleivert GG, Rowlands DS (1996). Physical and physiological factors associated with success in the triathlon. *Sports Med*, 22:8-18.

Smallridge RC, Whorton NE, Burman KD, Fergusson EW (1985). Effects of exercise and physical fitness on the pituitary-thyroid axis and on prolactin secretion in male runners. *Metabolism*, 1985; 34: 949-954.

Smith WJ, Underwood LE, Clemmons DR (1995). Effects of caloric or protein restriction on insulin-like growth factor-I (IGF-1) and IGF-binding proteins in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 80:443–449.

Smith RG, Van der Ploeg LHT, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, Wyvratt MJ, Fisher MH, Nargund RP & Patchett AA (1997). Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocrine Reviews*, 18, 621-45.

Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, Clifton DK, Steiner RA (2005). Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology*, 146:2976–2984.

Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA (2005). Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology*, 146:3686–3692.

Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA (2006). KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol*, 18:298–303.

Smith JT, Popa SM, Clifton DK, Hoffman GE, Steiner RA (2006). Kiss1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. *J Neurosci*, 26:6687–6694.

Smith JT, Clay CM, Caraty A, Clarke IJ (2007). KiSS-1 messenger ribonucleic acid expression in the hypothalamus of the ewe is regulated by sex steroids and season. *Endocrinology*, 148:1150–1157.

Smith JT, Coolen LM, Kriegsfeld LJ, Sari IP, Jaafarzadehshirazi MR, Maltby M, Bateman K, Goodman RL, Tilbrook AJ, Ubuka T, Bentley GE, Clarke IJ, Lehman MN (2008). Variation in kisspeptin and RFamide-related peptide (RFRP) expression and terminal connections to gonadotropin-releasing hormone neurons in the brain: a novel medium for seasonal breeding in the sheep. *Endocrinology*, 149:5770–5782.

Smith JT, Rao A, Pereira A, Caraty A, Millar RP, Clarke IJ (2008). Kisspeptin is present in ovine hypophysial portal blood but does not increase during the preovulatory luteinizing hormone surge: evidence that gonadotropes are not direct targets of kisspeptin *in vivo*. *Endocrinology*, 149: 1951–1959.

Snegovskaya V & Viru A (1993). Elevation of cortisol and growth hormone levels in the course of further improvement of performance capacity in trained rowers. *Journal of Sports Medicine*, 14:202-6.

Snegovskaya V & Viru A (1993). Steroid and pituitary hormone responses to rowing: relative significance of exercise intensity and duration and performance level. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 67(1):59-65.

Soccia B, Schneider AB, Marut EL, et al (1988). Pathological hyperprolactinemia suppresses hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 66:868–870.

Southworth MB, Matsumoto AM, Gross KM et al (1991). The importance of signal pattern in the transmission of endocrine information: pituitary gonadotropin responses to continuous and pulsatile GnRH. *J Clin Endocrinol Metab*, Jun; 72(6):1286-9.

Spencer RL, Young EA, Choo PH, McEwens BS (1990). Adrenal steroid type I and type II receptor binding: estimates of *in vivo* receptor number, occupancy, and activation with varying levels of steroid. *Brain Res*, 514:37–48.

Speroff L & Redwine DB (1980). Exercise and menstrual function. *Physician Sportsmed*, 8(5), 42-52.

Spratt DI, Finkelstein JS, Butler JP et al (1987). Effects of increasing the frequency of low doses of gonadotropin-releasing hormone on gonadotropin secretion in GnRH-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab*, Jun; 64(6):1179-86.

Sreenan S, Caro JF, Refetoff S (1997) Thyroid dysfunction is not associated with alterations in serum leptin levels. *Thyroid*, 7:407–9.

Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM et al (1995). Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol*, 13: 2600.

Staehelin D, Labhart A, Froesch R, Kagi HR (1955). The effect of muscular exercise and hypoglycemia on the plasma level of 17-hydroxysteroids in normal adults and in patients with the adrenogenital syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)*, Apr; 18(4):521-9.

Staehelin D, Labhart A, Froesch R, Kagi HR (1955). The effect of muscular exercise and hypoglycemia on the plasma level of 17-hydroxysteroids in normal adults and in patients with the adrenogenital syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)*, Apr; 18(4):521-9.

Stalmans W & Laloux M (1979). Glucocorticoids and hepatic glycogen metabolism. In Baxter JD & Rousseau GG (Eds), *Glucocorticoid Hormone Action*, New York: Springer.

Stanforth PR, Crim BN, Stanforth D, Stults-Kolehmainen MA (2014). Body composition changes among female NCAA division 1 athletes across the competitive season and over a multiyear time frame. *J Strength Cond Res*, Feb; 28(2):300-7.

Stein IF, & Leventhal ML (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.

Steinacker JM (1993). Physiological aspects of training in rowing. *Int J Sports Med*, Sep; 14 Suppl 1:S3-10. Review.

Steininger H, Sulm O (1978). Chromophobe Hypophysenadenome mit Hyperprolaktinämie: Postoperative Behandlung mit Bromocriptin. In: Geyer GV (ed) *Symposium on 1st April 1978, Vienna*. Sandoz, Vienna, pp 97-106.

Stern JM, Konner M, Herman TN, et al (1986). Nursing behavior, prolactin and postpartum amenorrhoea during prolonged lactation in American and !Kung mothers. *Clin Endocrinol*, 25:247-258, 1986.

Stewart DR, Vandervoort CA (1997). Stimulation of human luteal endocrine function with granulosa lutein cell culture. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:3078-3083.

Stouffer RL (1996). Corpus luteum formation and demise. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds): *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Philadelphia, Lipincott-Raven, chapter 12: 251, 1996.

Strachan AT, Leiper JB, Maughan RJ (2005). Serotonin_{2c} receptor blockade and thermoregulation during exercise in the heat. *Med Sci Sports Exer*, 37: 389-394.

Strauss J, Williams CJ (2009). Neuroendocrine control of the menstrual cycle. 6th ed. *Philadelphia: Saunders Elsevier*.

Strohle A, Kellner M, Holsboer F, Wiedemann K (1998). Atrial natriuretic hormone decreases endocrine response to a combined dexamethasone-corticotropin-releasing hormone test. *Biol Psychiatry*, 43(5):371-5.

Strohle A, Holsboer F (2003). Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry*, 36 Suppl 3:S207-14.

Strott CA, Cargille CM, Ross GT and Lipsett MB (1970). The short luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab*, 30,246-251.

Strüder HK, Hollmann W, Donike M, Platen P, Weber K (1996). Effect of O₂ availability on neuroendocrine variables at rest and during exercise: O₂ breathing increases plasma prolactin. *Eur J Appl Physiol*, 74: 443-449.

Strüder HK, Hollmann W, Platen P, Wöstmann R, Ferrauti A, Weber K (1997). Effect of exercise intensity on free tryptophan to branched-chain amino acids ratio and plasma prolactin during endurance exercise. *Can J Appl Physiol*, 22: 280-291.

Strüder HK, Hollmann W, Platen P, Rost R, Weicker H, Weber K (1998). Hypothalamic-pituitary-adrenal and -gonadal axis function after exercise in sedentary and endurance trained elderly males. *Eur J Appl Physiol*, 77: 285-288.

Strüder HK, Weicker H (2001). Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance. Part I and II. *Int J Sport Med*, 22: 467-497.

Suikkari AM, Sane T, Seppala M, Yki-Jarvinen H, Karonen SL, Koivisto VA (1989). Prolonged exercise increases serum insulin-like growth factor-binding protein concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 68:141-144.

Sundgot-Borgen J & Larsen S (1993). Nutrient intake of female elite athletes suffering from eating disorders. *International Journal of Sport Nutrition*, 3, 431-431.

Sundsford JA, Stromme SB, Aakvaag A (1975). Plasma aldosterone, plasma renin activity and cortisol during exercise. In: Howald H, Poortmans JR (eds) *Proceedings of the Second International Symposium on Biochemistry of Exercise, Magglingen*. Birkhäuser, Basel, pp 308-314.

Sutton JR, Young JD, Lazarus L, Hickie JB & Maksytis J (1969). The hormonal response to physical exercise. *Australasian annals of medicine*, 18(2), 84-90.

Sutton JR, Casey JH (1975). The adrenocortical response to competitive athletics in veteran athletes. *J Clin Endocrinol Metab*, Jan; 40(1):135-8.

Sutton JR & Lazarus L (1976). Growth hormone in exercise: comparison of physiological and pharmacological stimuli. *Journal of Applied Physiology*, 41, 523-27.

Sutton JR (1977). Effect of acute hypoxia on the hormonal response to exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, Apr; 42(4):587-92.

Sutton JR (1978). Hormonal and metabolic responses to exercise in subject of high and low work capacities. *Med Sci Sports*, Spring; 10(1):1-6.

Suh BY, Liu JH, Berga SL, Quigley ME, Laughlin GA & Yen SS (1988). Hypercortisolism in Patients With Functional Hypothalamic-Amenorrhea*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 66(4), 733-739.

Suzuki S, Kadokawa H, Hashizume T (2008). Direct kisspeptin-10 stimulation on luteinizing hormone secretion from bovine and porcine anterior pituitary cells. *Anim Reprod Sci*, 103:360–365.

Swanson, L. W & Mogenson GJ (1981). Neural mechanisms for the functional coupling of autonomic, endocrine and somatomotor responses in adaptive behavior. *Brain Research Reviews*, 3(1), 1-34.

Szczepanowska E, Rychlewski T; Viru A (1999). Effect of acute treadmill exercise on hormonal changes in 15-17 years-old female middle-distance runners. Significance of phase of the ovarian-menstrual cycle. *Medicina dello Sport (Turin)*, 52(1): 41-47.

Tabata I, Ogita F, Miyachi M, Shibayama H (1985). Effect of low blood glucose on plasma CRF, ACTH, and cortisol during prolonged physical exercise. *J Appl Physiol*, 1991; 71(5):1807–12.

Taché Y, Gunion MM, Stephens R. CRF (1990). Central nervous system action to influence gastrointestinal function and role in the gastrointestinal response to stress. Paper presented at Corticotropin-releasing factor: basic and clinical studies of a neuropeptide; Boca Raton.

Takahashi Y, Kipnis DM & Daughaday WH (1968). Growth hormone secretion during sleep. *Journal of Clinical Investigation*, 47, 2079-90.

Tanaka H, Cleroux J, de Champlain J, Ducharme JR, Collu R (1986). Persistent effects of a marathon run on the pituitary-testicular axis. *J Endocrinol Invest*, 9:97–101.

Tanaka K, Inoue S, Numata K, Okazaki H, Nakamura S & Takamura Y (1990). Very-low-calorie diet-induced weight reduction reverses impaired growth hormone secretion responses to growth hormone-releasing hormone, arginine, and L-dopamine obesity. *Metabolism*, 39, 892-6.

Tanner JM (1962). Growth at adolescence, 2nd Ed. Oxford: Blackwell.

Tanner JM (1964). The Physique of the Olympic Athlete. London: Allen & Unwin LTD.

Tanner MJ, Hadlow NC, Wardrop R (2011). Variation of female prolactin levels with menopausal status and phase of menstrual cycle. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 51:321–324.

Tataranni PA, Monroe MB, Dueck CA, Traub SA, Nicolson M, Manore MM & Ravussin E (1997). Adiposity, plasma leptin concentration and reproductive function in active and sedentary females. *International journal of obesity*, 21(9), 818-821.

Tennekoon KH, Poopalapillai J, Karunanayake AG, Jayasinghe HD, Kumarasiri JM, De S, Wijesundera AP, Karunanayake EH (2014). Association of cord blood leptin, soluble leptin receptor, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-1 on birth indices in healthy full-term newborns. *Horm Res Paediatr*, 81(4):232–8.

Terasawa E, Keen KL, Mogi K et al (1999). Pulsatile release of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) in cultured LHRH neurons derived from the embryonic olfactory placode of the rhesus monkey. *Endocrinology*, Mar; 140(3):1432-41.

Theintz GE, Howald H, Weiss U & Sizonenko PC (1993). Evidence for a reduction of growth potential in adolescent female gymnasts. *The Journal of pediatrics*, 122(2), 306-313.

Thissen JP, Ketelslegers JM & Underwood LE (1994). Nutritional Regulation of the Insulin-Like Growth Factors*. *Endocrine reviews*, 15(1), 80-101.

Thong FS, & Graham TE (1999). Leptin and reproduction: is it a critical link between adipose tissue, nutrition, and reproduction?. *Canadian journal of applied physiology*, 24(4), 317-336.

Thong FSL, Hudson R, Ross R, Janssen I, Graham TE (2000). Plasma leptin in moderately obese males: independent effects of weight loss and aerobic exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 279:E307–E313, 2000.

Thompson DL, Weltman JW, Rogol AD, Metzger DL, Veldhuis JD & Weltman A (1993). Cholinergic and opioid involvement in release of growth hormone during exercise and recovery. *Journal of Applied Physiology*, 75, 870-8.

Thompson EL, Murphy KG, Patterson M, Bewick GA, Stamp GW, Curtis AE, Cooke JH, Jethwa PH, Todd JF, Ghatei MA, Bloom SR (2006). Chronic subcutaneous administration of kisspeptin-54 causes testicular degeneration in adult male rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 291:E1074–E1082.

Thorn GW, Jenkins D, Laidlaw JC, Goetz FC, and Reddy W (1953). Response of the adrenal cortex to stress in man. *Transactions of the Association of American Physicians*, 66:48-64.

Tomten SE, Falch JA, Birkeland KI, Hemmersbach P and Hostmark AT (1998). Bone mineral density and menstrual irregularities. A comparative study on cortical and trabecular bone structures in runners with alleged normal eating behavior. *Int J Sports Med*, 19, 92-97.

Toriola AL, & Mathur DN (1986). Menstrual dysfunction in Nigerian athletes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 93(9), 979-985.

Toriola AL (1988). Survey of menstrual function in young Nigerian athletes. *International journal of sports medicine*, 9(1), 29-34.

Torjman MC, Zafeiridis A, Paolone AM, Wilkerson C, Considine RV (1999). Serum leptin during recovery following maximal incremental and prolonged exercise. *Int J Sports Med*, 20:444-450.

Torstveit MK & Sundgot-Borgen J (2005). Participation in leanness sports but not training volume is associated with menstrual dysfunction: a national survey of 1276 elite athletes and controls. *Br J Sports Med*, 39: 141- 147.

Torstveit MK, Sundgot-Borgen J (2005). The Female Athlete triad Exists in Both Elite Athletes and Controls. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 37(9): 1449-59.

Tourniaire J, Pallo D, Pousset S, Bizollon C, Bachelot I (1974). Diminution de la tolerance glucidique et hyperinsulinisme dans l'adenome a prolactine. *Nouv Presse Med*, 3:1705-1707.

Tovar S, Vázquez MJ, Navarro VM, Fernández-Fernández R, Castellano JM, Vigo E, Roa J, Casanueva FF, Aguilar E, Pinilla L, Dieguez C, Tena-Sempere M (2006). Effects of single or repeated intravenous administration of kisspeptin upon dynamic LH secretion in conscious male rats. *Endocrinology*, 147:2696-2704

Treloar AE et al (1967). Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil*, 12(1 Pt 2):77-126.

Tresguerres JAF (1989). Fisiología Endocrina. Ed. EUDEMA.

Tresguerres JAF et al (2010). Fisiología Humana 4ª ed. MacGraw-Hill

Trott JF, Vonderhaar BK, Hovey RC (2008). Historical perspectives of prolactin and growth hormone as mammogens, lactogens and galactagogues—agog for the future!. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 13:3-11.

Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrrou I, Raptis SA, Chrousos GP (1999). Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on the pituitary-testicular axis. *J Interferon Cytokine Res*, 19:1271-1276.

Turnbull AV & Rivier C (1997). Corticotropin-releasing factor (CRF) and endocrine responses to stress: CRF receptors, binding protein, and related peptides. *Proc Soc Exp Biol Med*, 215(1):1-10.

Tuominen JA, Ebeling P, Laquier FW, Heiman ML, Stephens T, Koivisto VA (1997). Serum leptin concentration and fuel homeostasis in healthy man. *Eur J Clin Invest*, 27:206-211.

Tuomisto J, Manisto P (1985). Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. *Pharmacol Rev*, 1985; 37: 249-332.

Turkalj I, Keller U, Ninnis R, Vosmeer S, Stauffacher W (1992). Effect of increasing doses of recombinant human insulin-like growth factor-I on glucose, lipid, and leucine metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 75:1186-91.

Tyson JE, Friesen HG (1973). Factors influencing the secretion of human prolactin and growth hormone in menstrual and gestational women. *Am J Obstet Gynecol*, 116:377-387.

Uht RM, McKelvy JF, Harrison RW, Bohn MC (1988). Demonstration of glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in glucocorticoid-sensitive vasopressin and corticotropin-releasing factor neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neurosci Res*, 1988;19(4):405-11, 468-9.

Ulijaszek SJ & Lourie J (1994). Intra and inter-observer error in anthropometric measurement. En: S. J. Ulijaszek; C. G. N. Mascie-Taylor (Eds). *Anthropometry: the individual and the population* (pp. 30-55). Cambridge: Cambridge University Press.

Ulloa-Aguirre A, Blizzard RM, Garcia-Rubi E, Rogol AD, Link K, Christie CM, Johnson ML & Veldhuis JD (1990). Testosterone and oxandrolone, a nonaromatizable androgen, specifically amplify the mass and rate of growth hormone (GH) secreted per burst without altering GH secretory burst duration or frequency or the GH half life. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 71, 846-54.

- Urhausen A, Kullmer T, Kindermann W (1987).** A 7-week follow-up study of the behaviour of testosterone and cortisol during the competition period in rowers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 56(5):528-33.
- Uusitalo AL, Huttunen P, Hanin Y, et al (1998).** Hormonal responses to endurance training and overtraining in female athletes. *Clin J Sport Med*, 1998; 8:178-186.
- Vahl N, Jürgensen JOL, Skjærbo C, Veldhuis JD, érskov H & Christiansen JS (1997).** Abdominal adiposity rather than age and sex predicts mass and regularity of GH secretion in healthy adults. *American Journal of Physiology*, 272, E1108-16.
- Valcavi R, Zini M, Peino R, Casanueva FF, Dieguez C (1997).** Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:1632-4.
- Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J (1981).** Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science*, 213(4514):1394-7.
- Van Aggel-Leijssen DPC, vanBaak MA, Tenenbaum R, Campfield LA, Saris WHM (1999).** Regulation of average 24 h human plasma leptin level: the influence of exercise and physiological changes in energy balance. *Int J Obesity* 23:151-158.
- Van Cauter E, Kerkhofs M, Caufriez A, Van Onderbergen A, Thorner MO & Copinschi G (1992a).** A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal men: reproducibility and relation to sleep and time of day. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 74, 1441-50.
- Van Cauter E, Caufriez A, Kerkhofs M, Van Onderbergen A, Thorner MO & Copinschi G (1992b).** Sleep, awakenings, and insulin-like growth factor-I modulate the growth hormone (GH) secretory response to GH-releasing hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 74, 1451-9.
- Van Cauter E, Plat L & Copinschi G (1998).** Interrelations between sleep and the somatrophic axis. *Sleep*, 21, 553-66.
- Vance ML, Kaiser DL, Frohman LA, Rivier J, Vale WW & Thorner MO (1987).** Role of dopamine in the regulation of growth hormone secretion: dopamine and bromocriptine augment growth hormone (GH)-releasing hormone-stimulated GH secretion in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 64, 1136-41.
- Van den Berg G, Veldhuis JD, Frölich M & Roelfsema F (1996).** An amplitude-specific divergence in the pulsatile mode of growth hormone (GH) secretion underlies the gender difference in mean GH concentrations in men and premenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 2460-7.
- Vanden Berghe G, de Zegher F, Bouillon R (1998).** Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab*, 83:1827-1834.
- Van de Kar LD, Rittenhous PA, Qian L, Levy AD (1996).** Serotonergic regulation of renin and prolactin secretion. *Behav Brain Res*, 13: 237-246.
- Vanhelder, W. P., Goode, R. C., & Radomski, M. W. (1984a).** Effect of anaerobic and aerobic exercise of equal duration and work expenditure on plasma growth hormone levels. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 52(3), 255-257.
- Vanhelder WP, Radomski MW & Goode RC (1984).** Growth hormone responses during intermittent weight lifting exercise in men. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 53(1), 31-34.
- Vanhelder WP, Casey K & Radomski MW (1987).** Regulation of growth hormone during exercise by oxygen demand and availability. *European Journal of Applied Physiology*, 56, 628-32.
- Van Vugt DA, Lam NY, Ferin M (1984).** Reduced frequency of pulsatile luteinizing hormone secretion in the luteal phase of the rhesus monkey. Involvement of endogenous opiates. *Endocrinology*, 115(3), 1095-1101.
- Vasankari TJ, Kujala UM, Viljanen TT, Huhtaniemi IT (1991).** Carbohydrate ingestion during prolonged running exercise results in an increase of serum cortisol and decrease of gonadotrophins. *Acta Physiologica Scand*, 1991 Mar; 141(3):373-7.
- Vasankari TJ, Rusko H, Kujala UM & Huhtaniemi IT (1993).** The effect of ski training at altitude and racing on pituitary, adrenal and testicular function in men. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 66(3), 221-225.
- Vaughan J, Donaldson C, Bittencourt J, et al (1995).** Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor. *Nature*, 378(6554):287-92.

Veldhuis JD, Evans WS, Demers LM, Thorner MO, Wakat D & Rogol AD (1985). Altered neuroendocrine regulation of gonadotropin secretion in women distance runners. *J Clin Endocrinol Metab*, 61(3), 557-563.

Veldhuis JD, Johnson L (1988) Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 67: 116-123.

Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KKY, Waters MJ, Johnson ML & Lizarralde G (1991). Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 72, 51-9.

Veldhuis JD, Johnson ML, Faunt LM, Mercado M & Baumann G (1993). Influence of the high-affinity growth hormone (GH)-binding protein on plasma profiles of free and bound GH and on the apparent half-life of GH. *Journal of Clinical Investigation*, 91, 629-41.

Veldhuis JD, Liem AY, South S, Weltman A, Weltman J, Clemmons DR, Abbott R, Mulligan T, Johnson ML, Pincus S, Straume M & Iranmanesh A (1995). Differential impact of age, sex steroid hormones, and obesity on basal versus pulsatile growth hormone secretion in men as assessed in an ultrasensitive chemiluminescence assay. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80, 3209-22.

Veldhuis JD, Metzger DL, Martha PM, Mauras N, Kerrigan JR, Keenan B, Rogol AD & Pincus SM (1997). Estrogen and testosterone, but not a nonaromatizable androgen, direct network integration of the hypothalamo somatotrope (growth hormone)-insulin-like growth factor I axis in the human: evidence from pubertal pathophysiology and sex-steroid hormone replacement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 3414-20.

Vermesh M, Kletzky OA (1987). Longitudinal evaluation of the luteal phase and its transition into the follicular phase. *J Clin Endocrinol Metab*, Oct; 65(4): 653-8.

Vigas M, Celko J, Kosta J (2000). Role of body temperature in exercise-induced growth hormone and prolactin release in non-trained and physically fit subjects. *Endocr Regul*, 34: 175-180.

Vinnitshuk, M., Smirnova, T., Karelson, K., & Viru, A. (1993). Effect of competition situation on catecholamines, cortisol, insulin, and lactate response to submaximal exercise. *Acta et Commentationes Universitatis Tartuensis*, 958, 58-62.

Viru A (1964). Des changements dans le fonctionnement des surrenales avant la competition. *Acta et Commentationes Universitatis Tartuensis*, 154: 70-7.

Viru A, Äkke H (1969). Effects of muscular work on cortisol and corticosterone content in the blood and adrenals of guinea pigs. *Acta Endocrinol*, 62: 385-390

Viru A, Kõrge P, Viru E (1973). Interrelations between glucocorticoid activity of adrenals, cardiovascular system and electrolyte metabolism during prolonged work. *Sechenov Physiol J USSR*, 59: 105-110

Viru A (1975). Defense reaction theory of fatigue. *Schweiz Z Sportmed*, 4: 171-187

Viru A. (1977). Functions of adrenal cortex in muscular activity. *Moscow: Medicina*.

Viru A, Smirnova T, Tomson K & Matsin T (1981). Dynamics of blood levels of pituitary trophic hormones during prolonged exercise. *Biochemistry of exercise, IVB. University Park Press, Baltimore, Md, pp 100q106*.

Viru A. (1985). Hormones Muscular Activity (Vol 1). *CRC Press*.

Viru A & Seene T (1985). Peculiarities of adjustments in the adrenal cortex to various training regimes. *Biol Sport*, 2, 90-99.

Viru A (1992). Mechanism of general adaptation. *Medical hypotheses*, 38(4), 296-300.

Viru A, Karelson K, Smirnova T (1992a). Stability and variability in hormone responses to prolonged exercise. *Int J Sports Med*, 13: 230-235.

Viru A (1994). Adaptation in sports training. *CRC Press*.

Viru M & Sundberg CJ (1994). Effects of exercise and training in ischaemic conditions on skeletal muscle metabolism and distribution of fibre types. *Medicine dello Sport*, 47: 345-390.

Viru A, Laaneots L, Karelson K, Smirnova T & Viru, M (1998). Exercise-induced hormone responses in girls at different stages of sexual maturation. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 77(5), 401-408.

Viru A and Viru M (2003). Análisis y control del rendimiento deportivo. *Ed. Paidotribo. Barcelona*.

Vora NM, Kukreja SC, York PAJ, Bowser N, Hargis GK, Williams GA (1983). Effect of exercise on serum calcium and parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 57:1067–1069.

Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, Rascher W, Teller W, Tornqvist H & Hauner H (1996). Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*, 45:1435–1438.

Wade CE (1984). Response, regulation and actions of vasopressin during exercise: a review. *Med Sci Sports Exerc*, 16: 506–511.

Wade GN & Schneider JE (1991). Metabolic fuels and reproduction in female mammals. *Neurosci Biobehav Rev*, 16: 235.

Wakat DK, Sweeney KA. (1979). Etiology of athletic amenorrhea in cross country runners. *Med Sci Sports*, 11: 91

Walsh BT, Katz JL, Levin J, Kream J, Fukuhima DK, Weiner H & Zumoff B (1981). The Production Rate of Cortisol Declines during Recovery from Anorexia Nervosa*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 53(1), 203–205.

Warren MP (1980). The Effects of Exercise on Pubertal Progression and reproductive Function in Girls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 51(5):1150

Warren MP & Perlroth NE (2001). The effects of intense exercise on the female reproductive system. *Journal of Endocrinology*, 170: 3–11

Waters DL et al (2001). Increased pulsatility, process irregularity, and nocturnal trough concentrations of growth hormone in amenorrheic compared to eumenorrheic athletes. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(3):1013–9.

Watts AG (2005). Glucocorticoid regulation of peptide genes in neuroendocrine CRH neurons: a complexity beyond negative feedback. *Front Neuroendocrinol*, 26(3–4):109–30.

Wauters M, Considine RV & Van Gaal LF (2000). Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *European journal of endocrinology*, 143(3), 293–311.

Webb ML, Wallace JP, Hamill C, et al (1984). Serum testosterone concentration during two hours of moderate intensity treadmill running in trained men and women. *Endocr Res*, 10:27–38.

Webb JL, Millan DL, Stolz CJ (1979). Gynecological survey of american female athletes competing at the Montreal Olympic Games. *Journal of Sports Medicine*, 19: 405–12.

Wehrenberg WB, Brazeau P, Luben R, Böhlen P & Guillemin R (1982). Inhibition of the pulsatile secretion of growth hormone by monoclonal antibodies to the hypothalamic growth hormone releasing factor (GRF). *Endocrinology*, 111, 2147–8.

Wehrenberg WB, Baird A & Ling N (1983). Potent interaction between glucocorticoids and growth hormone releasing factor *in vivo*. *Science*, 221, 556–558.

Weicker H, Rettenmeier A, Ritthaler F, Frank H, Bieger WP & Klett G (1981). Influence of anabolic and catabolic hormones on substrate concentrations during various running distances. *Biochemistry of exercise IV-A*. University Park Press, Baltimore, 208–218.

Weicker H, Strüder HK (2001). Influence of exercise on serotonergic neuromodulation in the brain. *Amino Acids*, 20: 35–47.

Weimann E, et al (1999). Hypoleptinemia in female and male elite gymnasts. *Eur J Clin Invest*, 1999; 29(10):853–60.

Weinstein D, Ben-David M, Polishuk WZ (1976). Serum prolactin and the suppression of lactation, *Brit J of Obstet & Gynecol* 83:679–682.

Weissberger AJ, Ho KKY & Lazarus L (1991). Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulinlike growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 72, 374–81.

Weit CK, Chan JL, Bullen J, et al (2004). Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *The New England Journal of Medicine* 351: 987–97.

Weltman A, Weltman JY, Schurrer R, Evans WS, Veldhuis JD & Rogol AD (1992). Endurance training amplifies the pulsatile release of growth hormone: effects of training intensity. *Journal of Applied Physiology*, 72(6), 2188–2196.

Weltman A, Weltman JY, Hartman ML, Abbott RD, Rogol AD, Evans WS, & Veldhuis JD (1994). Relationship between age, percentage body fat, fitness, and 24-hour growth hormone release in healthy young adults: effects of gender. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 78(3), 543–548.

Weltman A, Pritzlaff J, Wideman L, Considine V, Fryburg A, Gutgesell ME, Hartman ML, Veldhuis JD (2000). Intensity of acute exercise does not affect serum leptin concentrations in young males. *MedSci Sports Exerc* 32:1556–1561.

Wellhoener P, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Dantz D, Kerner W, Born J, Fehm HL, Peters A (2000). Glucose metabolism rather than insulin is a main determinant of leptin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:1267–71.

White JA, Ismail AH, & Bottoms GD (1975). Effect of physical fitness on the adrenocortical response to exercise stress. *Medicine and science in sports*, 8(2), 113-118.

White MC, Sanderson J, Mashiter K, Joplin GF (1981). Gonadotrophin levels in women with Cushing's syndrome before and after treatment, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 14(1):23–29.

White A (2005). Adrenocorticotrophic hormone, *Endocrinology. Philadelphia: Elsevier.*

Whiters, RT, Craig NP, Bourdon PC, Norton KI (1987). Relative body fat anthropometric prediction of body density of male athletes. Cited in Norton, K. (1996). Anthropometric Estimation of body fat. En: Norton, K. I.; Olds, T. S. (Ed.). *Anthropometrica* (pp. 172-198). Sydney: UNSW Press.

Whiters RT, Whittingham, KI, Norton KI, LaForgia J, Ellis MW, Crockett A (1987bis). Relative body fat and anthropometric prediction of body density of female athletes. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 56 (2), pp. 169-180.

Wideman L, et al (2002). Growth hormone release during acute and chronic aerobic and resistance exercise: recent findings. *Sports Med*, 32(15):987–1004.

Widjaja A, Schurmeyer TH, Von Zur Muhlenh A, Brabant G (1998). Determinants of serum leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 83:600–3.

Wildt L, Hausler A, Marshall G et al. (1981). Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology*, Aug; 109(2):376–85.

Wilson DP, Horowitz JL (1987). Exercise-induced changes in growth hormone and somatomedin-C. *Am J Med Sci*, 293:216–217.

Williams T, Berelowitz M, Joffe SN, Thorner MO, Rivier J, Vale W & Frohman LA (1984). Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity: a pituitary defect reversed with weight reduction. *New England Journal of Medicine*, 311, 1403-7.

Williams CL, Nishihara M, Thalabard JC, Grosser PM, Hotchkiss J, & Knobil E (1990). Corticotropin-releasing factor and gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology*, 52(2), 133-137.

Williams NI, Young JC, McArthur JW, Bullen B, Skrinar GS & Turnbull, B (1995). Strenuous exercise with caloric restriction: effect on luteinizing hormone secretion. *Medicine and science in sports and exercise*, 27(10), 1390-1398.

Williams NI, Helmreich DL, Parfitt DB, et al. (2001). Evidence for a causal role of low energy availability in the induction of menstrual cycle disturbances during strenuous exercise training. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 5184-93.

Vingren JL, Kraemer WJ, Ratamess NA, et al (2010). Testosterone physiology in resistance exercise and training: the up-stream regulatory element. *Sports Med*, 40(12):1037–1053.

Winters SJ, Troen P (1984). Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinemia, *Clin Endocrinol*, 21:257–263.

Winters KM, Adams WC, Meredith CN, Van Loan MD and Lasley BL (1996). Bone density and cyclic ovarian function in runners and active controls. *Med Sci Sport Exerc*, 28, 776–785.

Wisen AG, Ekberg K, Wohlfart B, Ekman R, Westrin A (2011). Plasma ANP and BNP during exercise in patients with major depressive disorder and in healthy controls. *J Affect Disord*, 129(1–3):371–5.

Wittert GA, Livesey JH, Espiner EA, Donald RA (1996). Adaptation of the hypothalamopituitary adrenal axis to chronic exercise stress in humans. *Med Sci Sports Exerc*, 28(8):1015–9.

Vlodavsky I, Brown KD, Gospodarowicz D (1978). A comparison of the binding of epidermal growth factor to cultured granulosa and luteal cells. *J Biol Chem*, 253: 3744.

Vollman RF (1977). The menstrual cycle. *Philadelphia: WB Saunders.*

Wolman RL, Harries MG (1989). Menstrual abnormalities in elite athletes. *Clinical Sports Medicine*, 1:95-100.

Wright HE, Selkirk GA, McLellan TM (2010). HPA and SAS responses to increasing core temperature during uncompensable exertional heat stress in trained and untrained males. *Eur J Appl Physiol*, 108(5):987-997.

Wu Z, Bidlingmaier M, Liu C, De Souza EB, Tschöp M, Morrison KM, Strasburger CJB (2002). Quantification of the soluble leptin receptor in human blood by ligand-mediated immunofunctional assay. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:2931-9.

Xia Y, Wikberg JE (1996). Localization of ACTH receptor mRNA by in situ hybridization in mouse adrenal gland. *Cell Tissue Res*, 286(1):63-8.

Xiao EN, Ferin M (1988). The inhibitory action of corticotropin-releasing hormone on gonadotropin secretion in the ovariectomized rhesus monkey is not mediated by adrenocorticotrophic hormone. *Biol Reprod.* May; 38(4):763-7.

Xiao E, Luckhaus J, Niemann W, Ferin M (1989). Acute Inhibition of Gonadotropin Secretion by Corticotropin-Releasing Hormone in the Primate: Are the Adrenal Glands Involved?*. *Endocrinology*, 124(4), 1632-1637.

Xiao E, Xia L, Shanen D et al (1994). Stimulatory effects of interleukin-induced activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis on gonadotropin in ovariectomized monkeys replaced with estradiol. *Endocrinology*, Nov; 135(5):2093-8.

Xiao E, Xia-Zhang L, Ferin M (2000). Inhibitory effects of endotoxin on LH secretion in the ovariectomized monkey are prevented by naloxone but not by an interleukin-1 receptor antagonist. *Neuroimmunomodulation*, 7(1):6-15.

Yamashita S & Melmed S (1986). Insulin-Like Growth Factor I Action on Rat Anterior Pituitary Cells: Suppression of Growth Hormone Secretion and Messenger Ribonucleic Acid Levels*. *Endocrinology*, 118(1), 176-182.

Yeager KK, Agostini R, Nattiv AA & Drinkwater B (1993). The female athlete triad: disordered eating, amenorrhea, osteoporosis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 25:775-77.

Yeh, J. K., Aloia, J. F., & Chen, M. (1994). Growth hormone administration potentiates the effect of treadmill exercise on long bone formation but not on

the vertebrae in middle-aged rats. *Calcified tissue international*, 54(1), 38-43.

Yen SSC (1988). Reproductive strategy in women: neuroendocrine basis of endogenous contraception. In Roland R. Neuroendocrinology of Reproduction. Amsterdam, *Excerpta Medica*, pp 231 – 239

Ying SY (1988). Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of FSH. *Endocr Rev*, May, 9(2):267-93.

Yoshiga CC, Higuchi M (2003). Rowing performance of female and male rowers. *Scand J Med Sci Sports*, Oct; 13(5):317-21.

Yuhasz MS (1962). The effects of sports training on body fat in man with prediction of optimal body weight. Tesis Doctoral. *University of Illinois*.

Yuhasz MS (1974). Physical fitness manual. University of Western Ontario, London, Canada. Citado en: Carter, J. E. L. (1982). Body composition of Montreal Olympic Athletes. En: J. E. L. Carter (Ed). *Physical Structure of Olympic Athletes. Part I: The Montreal Olympic Games Anthropological Project* (pp. 107-116). San Diego: Karger.

Zacharias L & Wurtman RJ (1969). Blindness and menarche. *Obstetrics & Gynecology*, 33(5), 603-608.

Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ, Meistas M & Kowarski AA (1985). The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 60, 513-16.

Zadrozna-Śliwka B, Bolanowski M, Kaluźny M, et al (2007). Bone mineral density and bone turnover in hyperprolactinaemia of various origins, *Pol J Endocrinol*, 58:1160122, 2007.

Zanconato S, Moromisato DY, Moromisato MY, Woods J, Brasel JA, Leroith D & Cooper DM (1994). Effect of training and growth hormone suppression on insulin-like growth factor I mRNA in young rats. *Journal of Applied Physiology*, 76(5), 2204-2209.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L & Friedman JM (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425-432.

Zhang C, Roepke TA, Kelly MJ, Rønnekleiv OK (2008). Kisspeptin depolarizes gonadotropin-releasing hormone neurons through activation of TRPC-like cationic channels. *J Neurosci*, 28:4423-4434

Zhang C, Bosch MA, Rønnekleiv OK, Kelly MJ (2009). Gamma-Aminobutyric acid B receptor mediated inhibition of gonadotropin-releasing hormone neurons is suppressed by kisspeptin-G protein-coupled receptor 54 signaling. *Endocrinology*, 150:2388–2394

Zhou T-T, Shimabukuro M, Koyama K, Lee Y, Wang M-Y, Trieu F, Newgard CB, Unger RH (1997). Induction by leptin of uncoupling protein-2 and enzymes of fatty acid oxidation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94:6368–90.

Zietz B et al (2009). Nutritional composition in different training stages in young female athletes (swimming) and association with leptin, IGF-1 and estradiol. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117(6):283–8.

Zlokovic BV, Jovanovic S, Miao W, Samara S, Verma S, Farrell CL (2000). Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport systems for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Endocrinology*, 141:1434–41.

Zuliani U., A. Novariani, A. Bonetti, E. Astorri, G. Mortani, I. Simoni, A. Zappavigna (1984). Endocrine modifications caused by sports activity. Effect in leisure-time cross-country skiers. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 24:263-9.

Anexos

Anexo I

Ficha de Inclusión de la Deportista

Fecha: ____ / ____ / ____

Datos Personales

Nombre y Apellidos : _____

Fecha de Nacimiento : _____

Edad : _____

Deporte : _____

Especialidad : _____

Antigüedad en la Competición : _____

Marca Deportiva : _____

Tlfno. de Contacto : _____

Entrenador : _____

Firma de la Deportista:

Anexo II

Ficha de Antecedentes Ginecológicos

Edad de la Menarquia:

1. Antes de los 12 años (Especificar edad : _____)
2. Entre los 12 – 14 años
3. Después de los 14 años (Especificar edad : _____)

Duración del Ciclo Menstrual:

1. Menos de 26 días (Especificar duración : _____)
2. 26 – 35 días
3. Más de 35 días (Especificar duración : _____)

Duración del Sangrado:

1. Menos de 3 días (Especificar duración : _____)
2. 3 - 4 días
3. Más de 4 días (Especificar duración : _____)

Dolor Menstrual:

1. Siempre
2. Nunca
3. A veces

Firma de la Deportista:

Anexo III

Compromiso del Investigador Principal

Dº _____ con D.N.I. nº _____, hace constar:

Que conoce y acepta participar como investigador médico principal en el estudio titulado *“Ejercicio Físico y Función Reproductora en Mujeres Deportistas de Élite”*.

Que se encargará de conseguir la aprobación de los principales responsables médicos y técnicos de las correspondientes federaciones deportivas así como de conseguir los debidos consentimientos informados de las deportistas o de sus representantes.

Que se compromete a que cada deportista sea tratada y controlada en condiciones de absoluto respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados que competen a la investigación biomédica con seres humanos.

Que velará porque todas las partes implicadas en el estudio guarden la más estricta confidencialidad de manera que no se viole la intimidad personal de las deportistas participantes en el estudio, tomando asimismo las oportunas medidas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos del estudio.

Lo que firma en _____ a _____ de _____ de _____.

Firmado:

Anexo IV

Conformidad de los Servicios Médicos Federativos

Dº/Dª _____, con D.N.I. nº _____, como responsable de los servicios médicos del club / federación de _____.

CERTIFICA

Que conoce la propuesta de estudio efectuada por Dº. Jesús Angel Fernández Tresguerres para que sea realizado el estudio titulado “*Ejercicio Físico y Función Reproductora en Mujeres Deportistas de Élite*” con las _____ concentradas en _____ y que será llevado a cabo por Dº Joaquín Figueroa Alchapar como investigador principal.

Que acepta la realización de dicho estudio con el citado colectivo de deportistas.

Lo que firma en _____ a _____ de _____ de _____.

Firmado:

Dº/Dª: _____

Anexo V

Conformidad del Entrenador

Dº/Dª _____ con D.N.I nº _____, en calidad de entrenador/a de _____.

CERTIFICA

Que conoce la propuesta de estudio titulado: *“Ejercicio Físico y Función Reproductora en Mujeres Deportistas de Élite”*, para realizar con las deportistas que se encuentran bajo su cargo.

Que aprueba la realización de dicho estudio con el citado colectivo de deportistas.

Que aporta su colaboración profesional para el óptimo desarrollo de dicho estudio.

Lo que firma en _____ a _____ de _____ de _____.

Firmado:

Dº/Dª: _____

Anexo VI

Consentimiento Informado de la Deportista

Título del estudio:

“Ejercicio Físico y Función Reproductora en Mujeres Deportistas Alto Nivel”

Yo, _____ en calidad de _____
perteneciente al grupo del entrenador _____.

He recibido suficiente información sobre el estudio en el que se me propone participar.

He podido hacer preguntas sobre el mismo y he recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He hablado con mi responsable médico federativo el cual está al tanto de todos los pormenores del estudio.

Comprendo que la participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, previa notificación con la debida antelación para no trastornar el desarrollo del mismo.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Lo que firmo en _____ a _____ de _____ de 2002

Firma de la deportista:

Anexo VI

Consentimiento Informado del Representante Legal

Título del estudio:

“Ejercicio Físico y Función Reproductora en Mujeres Deportistas de Élite”

Yo, _____ con D.N.I. nº _____, en calidad de representante legal de _____.

He leído el informe que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ en calidad de testigo.

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que _____ puede retirarse del estudio cuando quiera previa notificación con la debida antelación para no trastornar la evolución satisfactoria del mismo.

En mi presencia se ha dado a _____ toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad para que participe en este estudio.

Fecha:

Firma del representante:

